

# **Abschlussbericht**

## **Studientitel:**

**Der Einfluss Omalizumabs (Xolair®) auf die Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria**

**Studiencharakteristika:** Investigator Initiated Trial (IIT)

*Design:* einarmig, prospektiv, monozentrisch, unverblindet,

*Prüfmedikation:* 150mg Omalizumab s.c. alle 4 Wochen,

*Indikation:* Patienten mit chronischer Urtikaria oder extrinsischer Atopischer Dermatitis

**Kurzbezeichnung / Akronym:** OTTO-Studie  
**Eudra-CT Nummer:** 2010-022864-12

**Studienbeginn – Studienabschluss**  
16.11.2011 – 06.03.2013

**Abmeldung:** 15.10.2013

## **Sponsor der klinischen Prüfung:**

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Medizinische Fakultät, vertreten durch den Dekan  
Prof. Dr. med. habil. Hermann-Josef ROTHKÖTTER  
Leipziger Str.44  
39120 Magdeburg  
Tel: 0391-6715750  
hermann-josef.rothkoetter@med.ovgu.de

## **Leiter der klinischen Prüfung:**

Privatdozent Dr. med. habil. Andreas Ambach  
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
Otto-von-Guericke-Universität, Med. Fakultät (Sponsor)  
Leipziger Straße 44  
D-39120 Magdeburg  
Tel.: 0391-6715263  
andreas.ambach@med.ovgu.de

**Version / Datum:** V1.2 vom 20.11.2014

## 2 Synopsis

<b>Sponsor:</b>	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, vertreten durch Dekan Prof. Dr. med. Hermann-Josef Rothkötter
<b>Prüfpräparat:</b>	Xolair®
<b>Wirkstoff:</b>	Omalizumab
<b>Titel der Studie:</b> Der Einfluss Omalizumabs (Xolair®) auf die Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria	
<b>Leiter der klinischen Prüfung:</b>	Privatdozent Dr. med. Andreas Ambach Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät
<b>Studienzentrum:</b>	Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
<b>Publikation:</b> Ambach A, Bonnekoh B, Schneider M, Bräutigam M, Gollnick H. (2013). Degranulation of basophilic granulocytes from patients with extrinsic atopic dermatitis is altered by treatment with omalizumab. <i>Experimental Dermatology</i> 22, e13. Wölfer W, Bonnekoh B, Schneider M, Bräutigam M, Gollnick H, Ambach A. (2013). Hyperreleasability of basophilic granulocytes <i>in vitro</i> from patients with atopic dermatitis and hyper-IgE-emia is independent of the activating mechanism <i>Experimental Dermatology</i> 22, e5.	
<b>first patient in:</b> 16.11.2011 <b>last patient out:</b> 13.02.2013	<b>Phase:</b> IV
<b>Studienziele:</b>	
<b>Primärer wissenschaftlich-klinischer Zielparameter:</b>	Vergleich der Krankheitsaktivität vor und nach Therapie
<b>Primärer wissenschaftlich-experimenteller Zielparameter:</b>	Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit der Granulasysteme aus basophilen Granulozyten und Mastzellen vor und nach Therapie
<b>Sekundäre Zielparameter:</b>	Verminderung des Medikamentenverbrauchs, Therapie-Sicherheit (Erhebung möglicher Nebenwirkungen) Beeinflussung der Lebensqualität, Veränderung der Granulazusammensetzung <i>in situ</i> , Veränderung paraklinischer Parameter
<b>Studienpopulation</b>  <u>geplant:</u> 18 Patienten (12 CU-, 6 AD-Patienten, 6 gesunden Individuen)  <u>realisiert:</u> 18 Patienten (11 CU-, 7 AD-Patienten, 6 gesunden Individuen)	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- persistierende oder intermittierende Symptome einer chronischen Urtikaria (CU) und/oder Angioödem für mindestens 6 Wochen, refraktär zur Behandlungsstufe 3 der internationalen CU-Leitlinie; oder</li> <li>- persistierende Symptome einer Atopischen Dermatitis (AD) mit/ohne allergischem/s Asthma trotz topischer Therapie mit Steroiden der Wirkstoffklasse zwei und systemischer Therapie mit Antihistaminika.</li> <li>- Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>- Der/die Patient/in ist fähig, die Studie zu verstehen, das Einverständnis zu geben und steht für die Studiendauer zur Verfügung.</li> <li>- Schriftliches Einverständnis nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung wird gegeben.</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überempfindlichkeit gegenüber Omalizumab oder einem der Inhaltsstoffe Xolairs.</li> <li>- Xolair-Therapie 12 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- Immunsuppressive Medikation 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul>

<b>Sponsor:</b>	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, vertreten durch Dekan Prof. Dr. med. Hermann-Josef Rothkötter
<b>Prüfpräparat:</b>	Xolair®
<b>Wirkstoff:</b>	Omalizumab
<b>Studienpopulation (Fortsetzung)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute Asthmaexazerbationen, akute Bronchospasmen, Status asthmaticus</li> <li>- Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Schwere andere Erkrankungen: z.B. HIV, chronische Hepatitis B/C, schwere Autoimmunerkrankungen oder bereits bestehende schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung.</li> <li>- Non-Compliance und/oder Unfähigkeit, die im Studienzusammenhang notwendigen Informationen zu verstehen.</li> </ul>
<b>Prüfprodukt:</b>	Omalizumab, 150 mg s.c. im Abstand von 4 Wochen, 4 Gaben, kumulative Dosis 600 mg (Batch-Nr. S0050)
<b>Behandlungsdauer:</b>	16 ± 2 Wochen
<b>Referenzprodukt:</b>	Keines
<b>Entblindung:</b>	Die Studie war nicht verblindet.
<b>Wirksamkeitsbeurteilung:</b>	In beiden Patientengruppen (CU und AD) sank der klinische Aktivitätsscore während der Therapie signifikant (vgl. Ergebnisse)
<b>Sicherheitsbeurteilung:</b>	Nebenwirkungen traten nur wie in der aktuellen Omalizumab/Xolair-Fachinformation von Mai 2012 beschrieben auf. Ein mit hoher Wahrscheinlichkeit Omalizumab-unabhängiges SAE in W12 (obere GHI-Blutung bei okkultem Alkoholismus) führte bei einem Patienten zur stationären Aufnahme. (Siehe hierzu auch DSUR vom 02.09.2013)
<b>Statistische Methodik:</b>	Student-t-test, ungleiche Varianzen, SPSS Version 17
<b>Zusammenfassung Ergebnisse:</b>	<u>Patientengut:</u> 18 Patienten, 6 gesunde Individuen (Studieneinschluss Woche -4).
<b>Wirksamkeit:</b>	<u>Studienabbruch</u> bei 5 Patienten (Gründe: 2x fehlende Symptome in Woche 0; 1x SAE; 2x Abbruch durch Patient bei fehlender subjektiver Wirksamkeit).
<b>Verträglichkeit:</b>	<u>Paraklinik:</u> Signifikante Änderungen der Vital-/Diff-BB-/Leber-Nierenparameter wurden während der Therapie nicht beobachtet.
<b>Schlussfolgerungen:</b>	<u>Klinische Parameter:</u> In der CU-Gruppe sank der UAS / DLQI / Cetirizinverbrauch signifikant von 16±6 / 46±10 / 3,3x/d vor Therapie auf 5±6 / 27±17 / 1x/d vier Wochen nach der vierten und letzten Gabe Omalizumabs. In der AD-Gruppe sank der SCORAD im gleichen Zeitraum signifikant von 52±10 auf 29±14, der DLQI änderte sich nicht signifikant.
	<u>Weitere paraklinische Parameter:</u> Unter Omalizumab-Therapie verminderte sich die Freisetzungsgeschwindigkeit der CD63 <sup>pos</sup> Granula aus basophilen Granulozyten nach Ionomycin/PMA-Stimulation signifikant. Bei Mastzellen war <i>in situ</i> keine Veränderung der Granulazusammensetzung nachzuweisen.
	<u>Einschränkung:</u> Die Studie wurde ohne Placebokontrollgruppe durchgeführt. Nach nun vorliegender Dosisfindungsstudie war die verwendete Dosis von 150mg Omalizumab suboptimal.
	<u>Schlussfolgerungen:</u> Die signifikante klinische Wirksamkeit Xolairs lässt sich mit Beeinflussung der Granulabiologie basophiler Granulozyten zum Teil erklären. Weitere Untersuchungen zur Aufklärung dieses Mechanismus sind notwendig.
<b>Datum des Berichts:</b>	Revision vom 24.11.2014

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
1 Titelblatt .....	1
2 Synopsis .....	2
Ausschlusskriterien: - Überempfindlichkeit gegenüber Omalizumab oder einem der Inhaltsstoffe Xolairs. ....	2
3 Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis .....	7
4 Ethik .....	7
4.1 Unabhängige Ethikkommission (IEC) oder Institutional Review Board (IRB).....	7
4.2 Durchführung der Studie unter ethischen Gesichtspunkten.....	7
4.3 Patienteninformation und -aufklärung .....	8
5 Prüfer und administrative Struktur.....	8
6 Einleitung.....	8
7 Studienziele .....	9
8 Studienplan.....	9
8.1 Allgemeiner Studienplan / Studiendesign.....	9
8.2 Diskussion des Studiendesigns einschließlich Wahl der Kontrollgruppen .....	10
8.3 Auswahl der Studienpopulation.....	11
8.3.1 Einschlusskriterien .....	11
8.3.2 Ausschlusskriterien .....	11
8.3.3 Ausschluss von Patienten von der Therapie bzw. der Analyse.....	11
8.4 Prüfprodukte .....	12
8.4.1 Prüfprodukte .....	12
8.4.2 Beschreibung der Prüfprodukte.....	12
8.4.3 Methode der Zuordnung zu den Prüfprodukten.....	12
8.4.4 Dosisfindung .....	12
8.4.5 Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden Patienten .....	12
8.4.6 Verblindung.....	12
8.4.7 Frühere Therapie und Begleittherapie.....	12
8.4.8 Compliance .....	12
8.5 Zielgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit.....	12
8.5.1 Messung der Zielgrößen zu Wirksamkeit und Sicherheit.....	12
8.5.2 Eignung der Zielgrößen.....	13
8.5.3 Primäre Zielgröße(n).....	13
8.5.4 Serumspiegelbestimmung der Studienmedikation.....	13
8.6 Sicherung der Datenqualität.....	13
8.7 Statistische Methoden gemäß Studienprotokoll und Fallzahlplanung .....	13
8.7.1 Statistischer Analyseplan .....	13
8.7.2 Fallzahl .....	13
8.8 Änderungen hinsichtlich Studiendurchführung und geplanter Analysemethoden .....	13



9	Studienpopulation .....	14
9.1	Patienten in der Studie, Screeningprozess und Studienverlauf .....	14
	Auffällig: Nur 11 von 59 gescreenten CU-Patienten/innen erfüllten die Einschlusskriterien. ....	15
9.2	Abweichungen vom Protokoll .....	15
10	Wirksamkeitsbeurteilung .....	16
10.1	Analysierte Patientenkollektive .....	16
10.2	Demographische und andere Baseline-Charakteristika .....	16
10.3	Beurteilung der Compliance .....	16
10.4	Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse, tabellarische Darstellung individueller Patientendaten .....	17
10.4.1	Wirksamkeitsanalyse: primäre und sekundäre Zielparameter .....	17
10.4.2	Statistische Methoden .....	18
10.4.3	Fazit der Wirksamkeitsanalysen .....	18
11	Sicherheitsanalyse .....	19
11.1	Ausmaß der Exposition .....	19
11.2	Unerwünschte Ereignisse .....	19
11.3	Evaluation paraklinischer Laborwerte .....	19
11.4	Vitalzeichen, körperliche Befunde und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen .....	20
11.5	Fazit der Sicherheitsanalyse .....	20
12	Diskussion und allgemeines Fazit .....	20
13	Graphiken die nicht im Text aufgeführt werden .....	21
13.1	Demographische Daten .....	21
13.2	Daten zur Wirksamkeit .....	21
14	Literaturliste .....	22
	Dosisfindungsstudie: Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. NEJM. 2013;368):924-35. ....	22
15	Anhang .....	23
15.1	Studieninformation .....	23
15.1.1	Protokoll und Amendments .....	23
15.1.2	Muster des CRF .....	23
15.1.3	Liste der Ethikkommissionen und Muster von Patienteninformation und -einwilligung .....	23
	Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg .....	23
15.1.4	Liste der Prüfarzte und anderer Verantwortlicher .....	23
15.1.5	Liste der Patienten nach Charge der Prüfsubstanz .....	23
	Alle Patienten haben die gleiche Charge bekommen. ....	23
15.1.6	Unterschriftenliste des Prüfers und des Sponsors und ggf. weiterer Autoren .....	24
15.2	Patientenbezogene Datenlisten (vergleiche Tabelle 1) .....	25
15.2.1	Dropouts, Studienabbrecher .....	25

15.2.2. Protokollabweichungen .....	25
15.2.3. Teilnehmer, die aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen wurden.....	25
15.2.4. Demographische Daten .....	25
15.2.5. Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse .....	25
15.3. Weitere CRFs .....	25
15.3.1. CRFs für Todesfälle, andere SUEs und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	25

### 3 Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis

AE	Adverse Event = unerwünschtes Ereignis
SAE	Serious Adverse Event = schweres unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Event
OvGU	Otto-von-Guericke-Universität
CSC	Klinische Studienzentrale (Clinical Study Center) der Med. Fakultät der OvGU
CRO	Clinical Research Organisation
KKS	Koordinierungszentrum Klinische Studien
CU	Chronische Urtikaria
AD	Atopische Dermatitis
NP	Normalperson
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
IgE	Immunglobulin E
UAS	Urtikaria-Aktivitätsscore
SCORAD	Score Atopic Dermatitis
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitätsindex
aHT	arterieller Hypertonus
BE	Blutentnahme
PE	Probeentnahme
RCA	Rhinoconjunctivitis allergica

## 4 Ethik

### 4.1 Unabhängige Ethikkommission (IEC) oder Institutional Review Board (IRB)

Die Studie wurde mit den dazugehörigen Amendments bei der zuständigen Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg (Anhang 15.1.3) vor Studienbeginn angemeldet und genehmigt.

### 4.2 Durchführung der Studie unter ethischen Gesichtspunkten

Die Studie wurde auf Grundlage der Deklaration von Helsinki, des AMG sowie nach den Grundsätzen für ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen (ICH-GCP) durchgeführt. Für alle Patienten/innen und gesunden Kontrollindividuen, die in nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie eingeschlossen wurden, wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen.

### 4.3 Patienteninformation und -aufklärung

Die Patienten/innen und gesunde Probanden/innen wurden mehrere Tage vor Beginn der Studie, d.h. vor Visit -4, durch den Prüfer mündlich aufgeklärt und hatten die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Die Einwilligungsformulare wurden durch die Patienten unterschrieben entweder zurückgeschickt oder zum ersten Besuch mitgebracht und dann vom Prüfer gegengezeichnet.

Patienteninformation und Einwilligungserklärungen sind unter 15.1.3 angehängt.

## 5 Prüfer und administrative Struktur

<b>Prüfer:</b>	Dr. med. Andreas Ambach, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, OvGU, Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg
<b>CSC:</b>	Dr. rer. nat. Antje Wiede, OvGU, Medizinische Fakultät, Dekanat, Klinische Studienzentrale, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
<b>Monitoring:</b>	Frau Sandra Schreck KKS Halle, Kiefernweg 34, 06120 Halle
<b>Zentrallabor:</b>	Prof. Dr. med. Berend Isermann, OvGU, Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
<b>Apotheke:</b>	Dr. rer. nat. Stefanie Zibolka, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Zentralapotheke, Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg
<b>MTA:</b>	G. Palm, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, OvGU, Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg
<b>Medizindoktorandin:</b>	Dr. cand. Med. S. Galuschka

Im Anhang (15.1.4) befinden sich:

- Liste der Prüfarzte, Aufgaben/ Rolle, **Qualifikation (CV)**.
- Liste sonstiger Teilnehmer, die wesentlich an der Studie beteiligt waren: Personen, die zu Studienzwecken wesentliche Zielvariablen erhoben haben, Autor(en) des Abschlussberichtes

Im Anhang (15.1.6) befinden sich:

- Unterschriftenliste von Prüfer und Sponsor

## 6 Einleitung

Die Urtikaria (Nesselsucht) ist eine häufige Erkrankung. Ca. jeder 10. bis 3. Mensch erkrankt einmal im Leben daran. Die chronische Urtikariaform (CU), die länger als 6 Wochen besteht, tritt eher bei Erwachsenen auf. Sie verhält sich zur akuten Form (<6 Wochen Bestand) wie etwa 1 : 10–100. Bei beiden Formen treten die typischen Beschwerden, juckende Quaddeln und/oder Angioödeme, meist schubweise für wenige Tage oder Wochen auf. Die Urticae kommen plötzlich, jucken intensiv, teilweise brennen und schmerzen sie. Manchmal sind sie zusätzlich von Kopf- und/oder Gelenkschmerzen, Durchfall, Atemnot und/oder Kreislaufbeschwerden bis zur Anaphylaxie begleitet. In den aktuellen Leitlinien werden mit CU die „spontanen“ Erscheinungen bezeichnet und physikalischen und andere Formen abgegrenzt. Die Angaben zu Prävalenz der CU variieren. Moderate Schätzungen für den deutschen Sprachraum liegen bei 1 bis 2 Prozent, d.h. knapp über eine Million Patienten in Deutschland leiden an CU (f:m = 2:1, meistens 4.-6. Lebensdekade). Bei gründlicher Abklärung kann bei ca. 3/4 der Patienten eine autoreaktive, Infekt- oder Intoleranz-CU gefunden werden. Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten ist dauerhaft auf Medikamente, d.h. auf H1- und H2-Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren angewiesen.



Omalizumab ist ein humanisierter Anti-IgE-Antikörper. In Deutschland ist er zur Therapie des therapierefraktären Asthmas seit 2005 zugelassen. Omalizumab komplexiert freies IgE, die Bindung des IgE an Mastzellen wird vermindert und die Freisetzung allergiefördernder Mediatoren (Histamin und Leukotriene) geht zurück. Unter der Anwendung sinkt die Konzentration an freiem IgE um über 90 %. Erste Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen kamen aus Fallberichten zur erfolgreichen Omalizumab-Therapie von Patienten mit IgE-vermittelten CU. Inzwischen liegt eine Vielzahl von Einzelfallberichten und Fallserien auch zu IgE-unabhängigen CU-Formen vor.

Zeitgleich mit der Planung dieser Studie wurde von Seiten des Herstellers eine multizentrische Dosisfindungsstudie durchgeführt und inzwischen publiziert. Die Zulassung Omalizumabs für die spontane CU wurde inzwischen von Seiten des Herstellers beantragt.

Der Wirkmechanismus Omalizumabs bei CU, insbesondere auch bei den IgE-unabhängigen CU-Formen, ist weitgehend unbekannt. Im Rahmen des wissenschaftlichen Studienteils stand der Degranulationsprozess basophiler Granulozyten im Mittelpunkt des Interesses. In Mastzellen / basophilen Granulozyten (Mz/BG) von CU-Patienten ist für verschiedene Stimuli die Signalschwelle, die überschritten werden muss, um die Degranulation auszulösen, niedriger als bei Gesunden, eine Granula-Hyperreleasability ist ein bekanntes Phänomen. Um klinisch effektiv zu sein, muss Omalizumab diese Veränderungen langfristig normalisieren

Zielpopulation der vorliegenden Studie waren 12 Patienten/innen mit chronischer CU therapie-refraktär zur Stufe 3 der internationalen CU-Leitlinie. Als Kontrollkollektiv dienten 6 Patienten mit Atopie-Syndrom/Hyper-IgE-Syndrom mit vorbekannten Alterationen ihrer Granulasysteme sowie 6 gesunde Kontrollindividuen. Letztere wurden nicht mit Omalizumab behandelt.

Die Patienten/innen wurden in 4-wöchigen Abständen viermalig mit jeweils 150 mg Omalizumab s.c. behandelt. Primärer klinischer Endpunkt war der Vergleich der Krankheitsaktivität vor und nach einer Therapie.

## 7 Studienziele

Unsere Studienziele unterteilten sich nach primären und sekundären. Der primäre wissenschaftlich-klinische Zielparameter (Endpunkt) war der Vergleich der Krankheitsaktivität vor und nach Therapie, primärer wissenschaftlich-experimenteller Zielparameter der Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit der Granulasysteme aus basophilen Granulozyten und Mastzellen vor und nach Therapie.

Sekundäre Zielparameter waren: Verminderung des Medikamentenverbrauchs, Therapie-Sicherheit, Beeinflussung der Lebensqualität, Veränderung der Granulazusammensetzung *in situ*, Veränderung paraklinischer Parameter

## 8 Studienplan

### 8.1 Allgemeiner Studienplan / Studiendesign

Es handelt sich um eine unverblindete monozentrische IIT-Studie mit zwei Patientengruppen (CU n=12, AD/Hyper-IgE n=6) und einem gesunden Kontrollkollektiv (n=6). Letzteres dient als Referenzwert für die gesunde Situation. Bei den gesunden Individuen werden nur einmalig Proben entnommen und keine Medikamente gegeben. Die Patienten erhalten viermal je 150mg Omalizumab s.c in vierwöchigen Abständen.

Die Rekrutierung erfolgt aus dem laufenden Betrieb der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg bzw. durch Veröffentlichung in der regionalen Tagespresse.

Nach einer zweiwöchigen Screeningphase mit Information bzw. Aufklärung erfolgt bei Erstvorstellung (Visite 1, Woche -4) der Studienein- oder -ausschluss. Vitalparameter, klinische Scores und DLQI werden erhoben, die Beschwerdetagebücher ausgeteilt und Blut entnommen. Die anti-histaminerge Medikation wird für 4 Wochen auf eine Monotherapie mit Ceterizin nach internationaler Urtikaria-Leitlinie umgestellt. Diese ist während der gesamten Studie erlaubt. Zusätzlich ist bei Bedarf die Anwendung des Notfallsets (Hochdosis Prednisolon, Ceterizin) vorgesehen. Die benötigte Hausmedikation (z.B. Blutdruckmedikamente etc.) sind weiterhin gestattet).

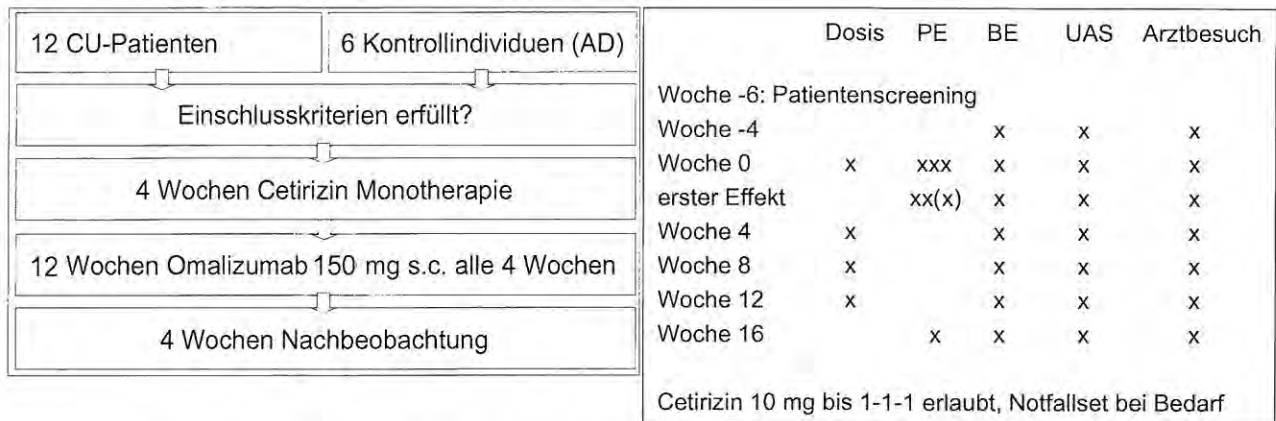
Nach diesen 4 Wochen (Visite 2, Woche 0) erfolgt eine zweite Blutentnahme, eine Hautprobenentnahme von akut befallener, abheilender und unbefallener Haut sowie die erste Medikamentengabe von 150 mg Omalizumab s.c..

Jeweils nach weiteren 4 Wochen (Visite 3, 4, 5; Woche 4, 8, 12) werden erneut Vitalparameter, klinische Scores und DLQI erhoben, die Beschwerdetagebücher eingesammelt und neue ausgeteilt und Blut entnommen.

Sobald die Patienten subjektiv eine deutliche Wirkung der Medikation bemerken (erster Effekt), ist eine Visite außer der beschriebenen Reihe vorgesehen mit Erhebung der Parameter wie zur Visite 1. Eine zusätzliche Medikamentengabe erfolgt bei dieser Visite nicht.

4 Wochen nach der letzten Medikamentengabe (Nachbeobachtungsphase, Visite 6, Woche 16) werden zusätzlich zu den genannten Parametern erneut Hautproben entnommen.

Das Studiendesign stellt sich schematisch wie folgt dar:



Arztbesuch: Anamnese, Überprüfung auf mögliche unerwünschte Wirkungen, Erhebung der Vitalparameter

AS: Klinischer Aktivitäts-Score, Urtikaria-Aktivitäts-Score, DLQI

BE: Blutentnahme: Großes Blutbild, Crea, Hst, Elektrolyte, ASAT, ALAT, Gamma-GT, BSG, CRP, Degranulationsassays, zum Beginn und Ende der Studie wird eine Serum-Rückstellprobe asserviert.

PE: Probeentnahme Haut: *In-situ*-Zellfärbungen

Im Anhang finden sich Studienprotokoll und Amendments (15.1.1) sowie ein Muster-CRF (15.1.2).

## 8.2 Diskussion des Studiendesigns einschließlich Wahl der Kontrollgruppen

In publizierten Studien bzw. Fallserien als auch in unpublizierten Voruntersuchungen (Fa. Novartis) profitierten verschiedene CU-Formen (physikalische, spontane etc.), unabhängig von Höhe des IgE-Spiegels, reproduzierbar von der Therapie mit Omalizumab. Deshalb wurden alle schweren und zur Stufe 3 der Urtikaria-Leitlinie therapierefraktären CU-Formen für die vorliegende Studie zugelassen. Die prinzipielle Wirksamkeit der Prüfsubstanz bei CU ist in anderen Studien plazebokontrolliert bereits gezeigt. Deshalb konnte in der vorliegenden Studie die Zahl der Probanden auf 12 begrenzt werden, die zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellungen nötig war.

Als Kontrollgruppe dienten Patienten/innen mit AD/Hyper-IgE-Syndrom. Gründe: (i) Das Ansprechen der AD auf eine Anti-IgE-Therapie ist umstritten. In den bis 2012 publizierten Fällen (n = 99) ist bei 74 AD-Patienten eine Besserung (75%), bei 14 eine Vollremission (14%) dokumentiert. Bei den 13 publizierten AD/Hyper-IgE-Patienten (>10.000 kU/l IgE) sind 8 Teilremissionen berichtet; eine Beobachtung, die auch in eigener Fallserie (n = 4, 4 Teilremissionen) bestätigt wurde. Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, diese Beobachtung zu bestätigen oder zu widerlegen. (ii) Bei der chronischen AD sind Mastzellvermehrung und -aktivierung in der Haut häufig. AD-Patienten sind zudem für einen Defekt intrazellulärer Granulasysteme bekannt. Sie eignen sich deshalb für die wissenschaftliche Schwerpunktsetzung der Studie (Frage: Beeinflusst Omalizumab die Granula-Freisetzung?) als positives Kontrollkollektiv. Der hohen IgE-Spiegel dieser Patienten und damit assoziierte Phänomene (z.B. vermehrte Expression von IgE-Rezeptoren) könnten indirekte Hinweise auf putative Wirkmechanismen geben, sollten sich Unterschiede in den zellbiologischen Parametern zwischen den Patientengruppen ergeben.

Als weitere Kontrollgruppe dienten gesunde Individuen ohne Vorgeschichte einer CU und/oder einer AD/atopischen Diathese. Sie wurden, untherapiert, einmalig untersucht, um Bezugs- bzw. Vergleichswerte für die zu untersuchenden wissenschaftlichen Parameter zu erhalten.

Nach Einschluss der Patienten/innen (Visite 1) wird deren anti-histaminerge Medikation vereinheitlicht, d.h. auf eine Cetirizin-Monotherapie umgestellt. Dadurch sollen putative Auswirkungen verschiedener anti-histaminerges Medikation auf die zu untersuchenden Parameter minimiert werden. Behandlungsdauer, Dosis und Dosierungsintervalle wurden der Literatur und der zu Beginn der Studie anderweitig laufenden Dosierungsfindungsstudie (interne Angaben Fa. Novartis) entnommen.

### **8.3 Auswahl der Studienpopulation**

#### **8.3.1 Einschlusskriterien**

Der/die Patient/in muss an einer der beiden folgenden Erkrankungen leiden:

- persistierende oder intermittierende Symptome einer CU und/oder Angioödem für mindestens 6 Wochen, refraktär zur Behandlungsstufe 3 der internationalen CU-Leitlinie.

Im Vorfeld wurden okkulte Infekte als Triggerfaktor der CU weitgehend ausgeschlossen;  
oder

- persistierende Symptome einer AD mit/ohne allergischem/s Asthma trotz topischer Therapie mit Steroiden der Wirkstoffklasse zwei und systemischer Therapie mit Antihistaminika. Auch in diesem Patientengut wurden im Vorfeld okkulte Infekte als Triggerfaktor weitgehend ausgeschlossen.

Sie/er muss außerdem

- volljährig sein,
- fähig sein, die Studie zu verstehen,
- für die Studiendauer zur Verfügung stehen.
- das schriftliche Einverständnis nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung geben.

#### **8.3.2 Ausschlusskriterien**

Folgende Kriterien verhinderten den Studieneinschluss:

- Überempfindlichkeit gegenüber Omalizumab oder einem der Inhaltsstoffe von Xolair.
- Xolair-Therapie 12 Monate vor Studienbeginn
- Immunsuppressive Medikation 4 Wochen vor Studienbeginn  
Dieses Kriterium erwies sich für die Rekrutierung als Hindernis; denn eine größere Anzahl von CU- oder AD-Patienten/innen, die die Einschlusskriterien erfüllten, tolerierten keine vierwöchige Pause ihrer dauerhaften immunsuppressiven Therapie.
- Akute Asthmaexazerbationen, akute Bronchospasmen, Status asthmaticus
- Alter < 18 Jahre
- Schwangerschaft
- Schwere andere Erkrankungen: z.B. HIV, chronische Hepatitis B/C, schwere Autoimmunerkrankungen oder bereits bestehende schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung.
- Non-Compliance und/oder Unfähigkeit, die im Studienzusammenhang notwendigen Informationen zu verstehen.

#### **8.3.3 Ausschluss von Patienten von der Therapie bzw. der Analyse**

Folgende Kriterien bedingen nach erfolgtem Studieneinschluss den -ausschluss:

- Fehlende Symptome vor der ersten Medikamentengabe (Visite 2)
- Eintritt eines SAE
- Non-Compliance
- Wunsch des Patienten

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von der Wirksamkeitsanalyse:

- Klinische Kriterien: Studienabbruch vor Visite 4.
- Wissenschaftlich-experimentelle Kriterien: Fehlerhafte Versuchsdurchführung bzw. falsch positive Negativkontrollen bzw. falsch negative Positivkontrollen.



## 8.4 Prüfprodukte

### 8.4.1 Prüfprodukte

Der humanisierte Anti-IgE-Antikörper Xolair® (Omalizumab) wurde in einer Dosis von 150mg viermalig im Abstand von jeweils 4±1 Wochen wechselseitig subkutan in den Oberarm appliziert. Das Prüfprodukt wurde vom Hersteller (Fa. Novartis) zur Verfügung gestellt.

### 8.4.2 Beschreibung der Prüfprodukte

Die Zusammensetzung des Prüfprodukts ist in der Fachinformation (siehe Anhang) aufgeführt. Die Substanz wurde im Kühlraum der Zentralapotheke der hiesigen med. Fakultät gelagert, der aktuelle Bedarf von wenigen Proben im Kühlschrank der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie. Die verwendete Chargen-Nummer lautet: S0050, Expiration 04/2014.

### 8.4.3 Methode der Zuordnung zu den Prüfprodukten

Jede/r in die Studie eingeschlossene Patient/in, die nach 4-wöchiger Monotherapie mit Cetirizin am Visit 2 Symptome zeigte, wurde der Verumgruppe, d.h. dem Prüfprodukt zugeordnet.

### 8.4.4 Dosisfindung

Die Dosierung wurde den Zwischenergebnissen der zur Beginn der Studie laufenden Dosisfindungsstudie (interne Angaben der Firma Novartis) entnommen. Zum damaligen Zeitpunkt waren 150mg und 300mg annähernd gleich wirksam, sodass, auch aus Kostengründen, die niedrigere Dosis bevorzugt wurde.

### 8.4.5 Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden Patienten

Zu den Visiten 2, 3, 4 und 5 wurden allen Patienten/innen jeweils 150 mg Omalizumab s.c. verabreicht.

### 8.4.6 Verblindung

Eine Verblindung wurde nicht durchgeführt.

### 8.4.7 Frühere Therapie und Begleittherapie

Nach dem Studieneinschluss Visite 1 (Woche -4) wurde die anti-histaminerge Medikation auf Cetirizin 10mg bis 4x/d vereinheitlicht bzw. umgestellt. Diese Medikation war auch während der Therapiephase mit Omalizumab erlaubt und konnte von den Patienten/innen bei Bedarf angepasst werden. Der Medikamentenverbrauch wurde im Patiententagebuch dokumentiert. Für den Fall eines Notfallereignisses wurde den Patienten ein Anaphylaxie-Notfallset rezeptiert. Die übrige Hausmedikation (z.B. Blutdruckmedikamente etc.) wurden nicht verändert. Die klinischen Endpunkte (z.B. Schweregrad der CU/AD) lassen sich durch eine Cetirizin-Monotherapie nur unwesentlich bessern, ein Einfluss auf die wissenschaftlichen Endpunkte ist nicht bekannt, kann aber mit letzter Sicherheit nicht ausgeschlossen werden.

### 8.4.8 Compliance

Die Patienten wurden bereits im Vorfeld und erneut bei jeder Visite aufgeklärt und angewiesen, täglich ein Patiententagebuch zu führen, welches in vierwöchigen Abständen eingesammelt wurde. Die Gabe des Prüfproduktes selbst erfolgte stets durch den Arzt.

## 8.5 Zielgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit

### 8.5.1 Messung der Zielgrößen zu Wirksamkeit und Sicherheit

Zu jeder Visite, also alle 4 Wochen, wurden:

- die Vitalparameter sowie BSG, Blutbild, Leber- und Nierenwerte bestimmt (verantwortlich: Schwestern der Poliklinik, Zentrallabor).
- das Patiententagebuch zur Dokumentation des Medikamentenverbrauches und, im Fall der CU-Patienten/innen, auch der Krankheitsaktivität, eingesammelt.
- die Anamnese auf mögliche (S)AE erhoben sowie der DLQI und die Krankheitsaktivität durch den Prüfarzt bestimmt (Urtikaria-Aktivitäts-Score, SCORAD).



- eine weitere Blutprobe für die Ermittlung der wissenschaftlichen Parameter asserviert. Dieses wurde umgehend durch eine MTA und eine Medizinstudentin weiterverarbeitet. Die durchflusszytometrischen Untersuchungen auf Parameter der GranulabioLOGie erfolgten am gleichen Tag.

Klinische und experimentelle Befunde wurden vom Studienleiter zusammengeführt und ausgewertet.

Im Falle des Eintretens eines (S)AE waren die Patienten/innen mit Rufnummern des Prüfarztes und der Klinik versehen und angewiesen, sich sofort in Verbindung zu setzen.

Zwei unabhängige, nicht in die Studie eingebundenen Ärzte (Herr OA Dr. R. Vetter, Frau PD Dr. A. Thielitz) beurteilten, zusätzlich im Falle eines (S)AEs Schweregrad und Kausalität.

### **8.5.2 Eignung der Zielgrößen**

Als primäre und sekundäre klinische Zielgrößen bzw. als Zielgrößen für Wirksamkeit oder Sicherheit wurden etablierte Parameter verwendet.

Die wissenschaftlichen Zielgrößen wurden mittels Messmethoden ermittelt, wie sie in der hiesigen Klinik für Dermatologie und Venerologie auch in der klinisch-allergologischen Diagnostik Anwendung finden.

### **8.5.3 Primäre Zielgröße(n)**

*Primärer wissenschaftlich-klinischer Zielparameter:*

Vergleich der Krankheitsaktivität vor und nach Therapie.

*Primärer wissenschaftlich-experimenteller Zielparameter:*

Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit der Granulasysteme aus basophilen Granulozyten (und Mastzellen) vor und nach Therapie.

### **8.5.4 Serumspiegelbestimmung der Studienmedikation**

Der Serumspiegel des Omalizumab wurde in der vorliegenden Studie nicht bestimmt.

## **8.6 Sicherung der Datenqualität**

Folgende Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität wurden vorgenommen:

- Regelmäßiges Monitoring durch eine externe CRO (KKS Halle)
- Bestimmung von Blut-/Nieren-/ Leberwerten im Zentrallabor (Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie) des Klinikums der OvGU
- zur Erhebung der wissenschaftliche Parameter wurden ausschließlich langjährig etablierte Methoden verwendet, die von einer erfahrenen Forschungs-MTA ausgeführt und ausgewertet wurde. Die Auswertung wurde durch den Prüfarzt kontrolliert.

## **8.7 Statistische Methoden gemäß Studienprotokoll und Fallzahlplanung**

### **8.7.1 Statistischer Analyseplan**

Die Daten der Patienten/innen vor und nach Therapie werden mit dem Student-T-Test statistisch analysiert, das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Dieser Test dient auch zum Vergleich der drei Kollektive.

Sollten Patienten nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen (Therapieversager), ist eine Subgruppenanalyse mittels SPSS vorgesehen.

Eine Subgruppenanalyse von Patienten mit hohem ( $>7500$  kU/l) und niedrigem Serum-IgE-Spiegel ist vorgesehen.

Patienten, die keine Prüfsubstanz (vor V2) erhalten haben, werden von der Analyse ausgeschlossen.

In der Analyse der Parameter unter Therapie werden die zum jeweiligen Zeitpunkt (z.B. Visit 4) vorliegenden Daten mit in die Analyse aufgenommen.

### **8.7.2 Fallzahl**

Die vorgesehene Fallzahl betrug:

12 CU-Patienten/innen, 6 AD-Patienten/innen, 6 gesunde Kontrollindividuen (NP).

## **8.8 Änderungen hinsichtlich Studiendurchführung und geplanter Analysemethoden**

Studiendurchführung und Analysemethoden wurden im Studienverlauf nicht geändert.

## 9 Studienpopulation

### 9.1 Patienten in der Studie, Screeningprozess und Studienverlauf

Insgesamt wurden 25 Individuen in die Studie eingeschlossen.

Zwei CU-Patienten zeigten nach Umstellung der anti-histaminergen Medikation an Visite 2 keine Symptome und wurden ausgeschlossen.

Eine CU-Patientin und ein AD-Patient brachen die Studie bei subjektiver Wirkungslosigkeit der Prüfsubstanz vorzeitig ab.

Ein Patient wurde zum Zeitpunkt der Visite 5 hospitalisiert (SAE, siehe unten).

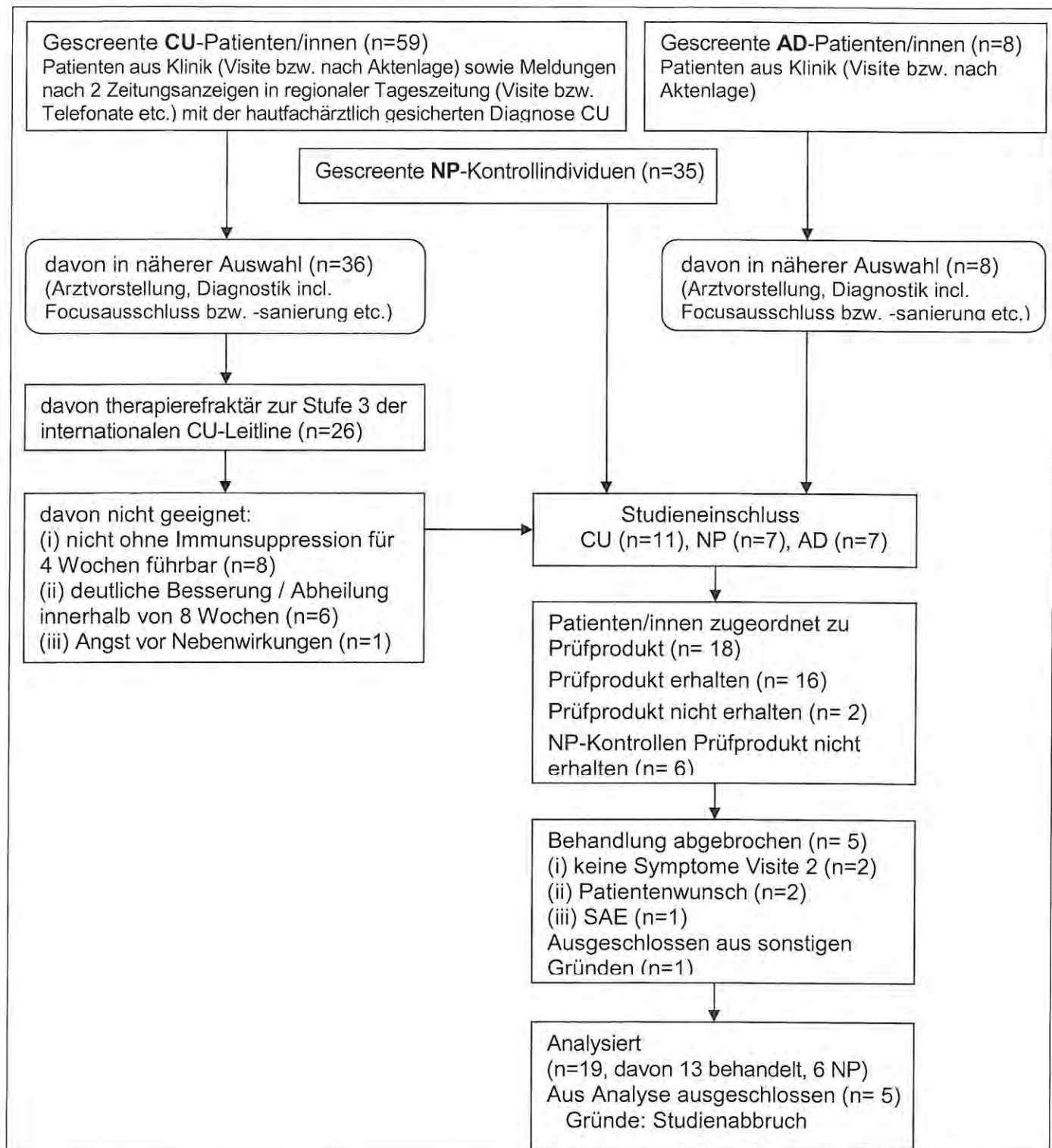
Einer der Normalpersonen wurde kurz nach Studieneinschluss wieder ausgeschlossen, da an der Studiendurchführung beteiligt.

**Tabelle 1:** Patientencharakteristika, Datum des Studieneinschlusses, Datum der Omalizumabgabe, Studienabbruchsdaten

Code	f/m	Alter	Diagnose	Datum (Visit 1)	Omalizumab erhalten				Studienabbruch warum/wann?
		(Jahre)			1.	2.	3.	4.	
1	f	54	CU	16.11.2011	14.12.11/18.01.12/16.02.12/02.04.12				Ø
2	m	54	AD	16.11.2011	14.12.11/18.01.12/16.02.12/ Ø				SAE 1 d vor V 5 (1.4.12)
3	f	59	CU	21.11.2011	19.12.11/23.01.12/20.02.12/ Ø				04.04.12 Pat.-Wunsch
4	m	52	CU	21.11.2011	19.12.11/23.01.12/20.02.12/04.04.12				Ø
5	m	48	CU	23.11.2011	Ø				Visite 2 keine Symptome
6	m	27	AD	23.11.2011	21.12.11/25.01.12/21.02.12/11.04.12				Ø
7	f	21	CU	28.11.2011	28.12.11/30.01.12/27.02.12/11.04.12				Ø
8	m	58	AD	28.12.2011	30.01.12/27.02.12/11.04.12/02.05.12				Ø
9	f	41	CU	03.05.2012	29.05.12/17.07.12/22.08.12/25.09.12				Ø
10	m	50	AD	19.06.2012	26.07.12/20.08.12/26.09.12/25.10.12				Ø
11	f	33	CU	19.06.2012	19.07.12/16.08.12/26.09.12/24.10.12				Ø
12	m	44	AD	21.06.2012	17.07.12/22.08.12/24.09.12/25.10.12				Ø
13	m	33	AD	02.07.2012	02.08.12/20.08.12/27.09.12/24.10.12				Ø
14	f	50	CU	02.07.2012	19.07.12/16.08.12/27.09.12/29.10.12				Ø
15	m	46	NP		Ø				studienbeteiligt
16	f	42	CU	01.09.2012	Ø				Visite 2 keine Symptome
17	m	30	AD	01.10.2012	01.11.12/04.12.12/ Ø / Ø				09.01.13 Pat.-Wunsch
18	f	40	CU	01.10.2012	01.11.12/28.11.12/18.12.12/16.01.13				Ø
19	f	33	CU	14.11.2012	09.12.12/09.01.13/23.01.13/13.02.13				Ø
20	f	49	NP	11.02.2013	Ø				Ø
21	f	47	NP	13.02.2013	Ø				Ø
22	f	56	NP	25.02.2013	Ø				Ø
23	m	26	NP	25.02.2013	Ø				Ø
24	f	49	NP	27.02.2013	Ø				Ø
25	f	23	NP	27.02.2013	Ø				Ø

In der folgenden Abbildung sind diese Zusammenhänge nochmals graphisch dargestellt:

**Abbildung 1:** Screeningprozess und Studienverlauf



Auffällig: Nur 11 von 59 gescreenten CU-Patienten/innen erfüllten die Einschlusskriterien.

## 9.2 Abweichungen vom Protokoll

Es kam zu keinen wesentlichen Protokollabweichungen. Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die Einschlusskriterien vollständig. Die Behandlung wurde wie vorgesehen in 4±1-wöchigen Abständen durchgeführt. Nur zwei Patienten/innen verspürten das Eintreten der Wirkung der Prüfsubstanz nach erstmaliger Gabe (Ersteffekt).

## 10 Wirksamkeitsbeurteilung

### 10.1 Analyisierte Patientenkollektive

Es wurden alle Datensätze der Patienten/innen analysiert, die die Studie abgeschlossen haben (CU n=8; AD n=5), sowie die Daten der gesunden Kontrollpersonen (n=6)

### 10.2 Demographische und andere Baseline-Charakteristika

Zentrale Daten zu Demographie bzw. zugrunde liegender Erkrankung mit Nebendiagnosen sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Code	f/m	Alter (Jahre)	Diagnose	Diagnose	Begeleiterkrankung
				Unterform	
1	f	54	CU	physikalisch	aHT, Adipositas
3	f	59	CU	spontan	aHT, Adipositas
4	m	52	CU	spontan	aHT, Adipositas
5	m	48	CU	physikalisch	Ø
7	f	21	CU	cholinerg	Ø
9	f	41	CU	spontan	Ø
11	f	33	CU	spontan	AD, RCA
14	f	50	CU	spontan	aHT, Adipositas
16	f	42	CU	spontan	M. Hashimoto
18	f	40	CU	spontan	Ø
19	f	33	CU	spontan	Ø
2	m	54	AD	Hyper-IgE	Alkoholismus, aHT
6	m	27	AD	Hyper-IgE	M. Recklinghausen
8	m	58	AD	Hyper-IgE	Asthma, RCA, aHT
10	m	50	AD	Hyper-IgE	Asthma, RCA
12	m	44	AD	Hyper-IgE	Asthma, RCA
13	m	33	AD	Hyper-IgE	Asthma, RCA
17	m	30	AD	Hyper-IgE	Asthma, RCA
15	m	46	NP	Ø	Ø
20	f	49	NP	Ø	Ø
21	f	47	NP	Ø	Ø
22	f	56	NP	Ø	Ø
23	m	26	NP	Ø	Ø
24	f	49	NP	Ø	Ø
25	f	23	NP	Ø	Ø

Bei allen Patienten waren in der Vergangenheit wiederholte persistierende oder chronisch-intermittierende Behandlungen mit systemischen Steroiden notwendig, einige der AD-Patienten wurden längerdauernd mit Ciclosporin vorbehandelt.

### 10.3 Beurteilung der Compliance

Alle Patienten, die die Studie abschlossen, protokollierten täglich ihren Medikamentenverbrauch, die CU-Patienten ihre tägliche Quaddelmenge und Größe, die AD-Patienten ihre Juckreizstärke. Alle Patiententagebücher wurden alle 4 Wochen vollständig (Visiten 2-6) abgegeben, ggf. bestehende Unklarheiten im Gespräch mit dem Prüfarzt geklärt.



## 10.4 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse, tabellarische Darstellung individueller Patientendaten

### 10.4.1 Wirksamkeitsanalyse: primäre und sekundäre Zielparameter

#### 10.4.1.1. Primärer wissenschaftlich-klinischer Zielparameter

Tabelle 3: Vergleich der Krankheitsaktivität vor (Visite 1 bzw. 2) → nach Therapie (Visite 6) [Signifikanzniveau]

Primärer wiss.-klinischer Zielparameter	CU	AD
Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS)	13 ± 5 → 5 ± 6 [p<0,05]	
SCORAD		50 ± 10 → 29 ± 14 [p<0,05]

#### 10.4.1.2. Primärer wissenschaftlich-experimenteller Zielparameter:

Tabelle 4: Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit der Granulasysteme aus basophilen Granulozyten (und Mastzellen) vor (Visite 1 bzw. 2) → nach Therapie (Visite 6) [Signifikanzniveau]

Primärer wiss.-experimenteller Zielparameter	Alle Patienten	CU	AD
CD63 <sup>pos</sup> basophile Granulozyten [%] 45min nach Anti-IgE-Stimulation	24±18 → 42±18 [p<0,05]	15±15 → 35±14 [p<0,01]	37±10 → 50±21 [p>0,05]
CD63 <sup>pos</sup> basophile Granulozyten [%] 45min nach fMLP-Stimulation	14±15 → 18±18 [p>0,05]	9±7 → 14±0 [p>0,05]	19±19 → 23±18 [p>0,05]
CD63 <sup>pos</sup> basophile Granulozyten [%] 45min nach Ionomycin/PMA-Stimulation	48±26 → 47±34 [p>0,05]	45±27 → 54±33 [p>0,05]	55±22 → 37±38 [p>0,05]
CD63 <sup>pos</sup> basophile Granulozyten [%] 15min nach Ionomycin/PMA-Stimulation vor (Visite 1 bzw. 2) → unter Therapie (Visite 4)	36±32 → 8±10 [p<0,01]	39±35 → 11±13 [p<0,05]	31±22 → 6±6 [p<0,05]

#### 10.4.1.3. Sekundäre Zielparameter:

Tabelle 5: Vergleich vor (Visite 1 bzw. 2) → nach Therapie (Visite 6) [Signifikanzniveau]

Sekundäre Zielparameter	CU	AD
Verminderung des Cetirizinverbrauchs	2,8 ± 0,9 → 1,2 ± 1,5 [p<0,001]	1,3 ± 1,6 → 2,2 ± 0,9 [p<0,001]
Beeinflussung der Lebensqualität (DLQI)	43 ± 12 → 26 ± 15 [p<0,05]	26 ± 5 → 25 ± 5 [p>0,05]

- Therapie-Sicherheit (Erhebung möglicher Nebenwirkungen):  
Es wurden keine über die in der Fachinformation der Prüfsubstanz hinausgehende Nebenwirkungen beobachtet mit Ausnahme einer mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch die Prüfsubstanz verursachtes SAE. Details zu den beobachteten AEs und zur Hospitalisierung des einen Patienten sind im Anhang aufgeführt.
- Veränderung der Granulazusammensetzung *in situ*:  
Die Auswertung dieses Parameters ist noch nicht abgeschlossen.
- Veränderung paraklinischer Parameter:  
Folgende Parameter blieben vor und nach Therapie unverändert [p>0,05]: Leukozytenzahl, Lymphozytenzahl, ALAT, ASAT, gamma-GT, Crea, Harnstoff, Natrium, Kalium, eosinophiles kationisches Protein, Trypsase.

## 10.4.2 Statistische Methoden

### 10.4.2.1 Kontrolle von Kovariablen

Bei der geringen Fallzahl der vorliegenden Studie ist diese statistische Methode nicht zielführend.

### 10.4.2.2 Umgang mit Dropouts und fehlenden Werten

Patienten/innen, die keine Prüfsubstanz erhalten haben, werden nicht analysiert.

Patienten/innen, die die Studie abgebrochen haben, werden hinsichtlich der primären/ sekundären Zielparameter (vor versus nach Therapie) nicht analysiert.

Im wissenschaftlichen Datensatz werden einzelne fehlende Messwerte durch den Mittelwert der Kohorte ersetzt.

### 10.4.2.3 Zwischenanalysen und Datenmonitoring

Eine Zwischenanalyse erfolgte nicht.

### 10.4.2.4 Multizenter-Studien

Die vorliegende Studie wurde monozentrisch durchgeführt.

### 10.4.2.5 Multiple Vergleiche

Bei der geringen Fallzahl der vorliegenden Studie ist diese statistische Methode nicht zielführend.

### 10.4.2.6 „Per Protocol“ Analyse

Bei der geringen Fallzahl der vorliegenden Studie ist diese statistische Methode nicht zielführend.

### 10.4.2.7 Äquivalenztests mit aktiven Kontrollen

Bei der geringen Fallzahl der vorliegenden Studie ist diese statistische Methode nicht zielführend.

### 10.4.2.8 Untersuchung von Subgruppen

Bei geringer Fallzahl erfolgte eine Subgruppenanalyse bislang nicht.

## 10.4.3 Fazit der Wirksamkeitsanalysen

Aus unseren Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

#### Chronische Urtikaria:

Die gewählte Niedrigdosistherapie (150 mg Omalizumab pro Monat) führte zu einer signifikanten Senkung von Krankheitsaktivität, Medikamentenverbrauch und zu einer Verbesserung der Lebensqualität (*Tabelle 6*):

Urtikaria-Aktivitätsscore	$13 \pm 5 \rightarrow 5 \pm 6$ ; [p<0,05]
Medikamentenverbrauch	$2,8 \pm 0,9 \rightarrow 1,2 \pm 1,5$ ; [p<0,001]
Lebensqualität	$43 \pm 12 \rightarrow 26 \pm 15$ ; [p<0,05]

Im Einklang mit der Literatur besserten sich auch physikalische Formen der Urtikaria. Insbesondere diese Patientengruppe profitierte durch einen Gewinn an Lebensqualität von der Beschwerdelinderung, die zuvor nur mittels hochdosierter nebenwirkungsbehafteter Medikamentengabe erreichbar war.

Allerdings kam es bei den meisten Patienten nicht zur vollständigen Abheilen der Urtikaria. Die Besserung trat protrahiert ein. Weiterhin war die Einnahme eines Antihistaminikums notwendig, um die Urticae zu unterdrücken. Diese Befunde wurden durch die am Ende dieser Studie anderweitig publizierte Dosisfindungsstudie bestätigt, in der die doppelte der hier verwendeten Dosis als deutlich wirksamer gezeigt wurde. Aus diesem Grund wurde auf eine Nachrekrutierung verzichtet.

#### Atopische Dermatitis/Hyper-IgE-Syndrom:

Auch bei dieser Patientengruppe, die sich normalerweise als hartnäckig therapierefraktär zeigt, führte die Omalizumab-Niedrigdosistherapie zu einer signifikanten Senkung, nahezu einer Halbierung, der Krankheitsaktivität (SCORAD:  $50 \pm 10 \rightarrow 29 \pm 14$  [p<0,05]). Der vor Therapie niedrige Verbrauch an

Antihistaminika wie auch die Lebensqualität gingen nicht signifikant zurück, was sich durch den nachtherapeutisch nach wie vor relativ hohen SCORAD von  $29 \pm 14$  erklären lässt. Die überraschend deutliche Besserung der AD in dieser Problempatientengruppe ist ungewöhnlich. Sie liegt über dem aus der Literatur zu erwartenden Wert und lässt sich nicht durch einen Einfluss der Prüfsubstanz auf den IgE-Spiegel alleine erklären. Ob diese Pilotbeobachtung sich tatsächlich bestätigen lässt, könnte eine doppelblinde placebokontrollierte Nachfolgestudie beantworten.

#### Beeinflussung der Granulafreisetzung aus basophilen Granulozyten durch Omalizumab

Die Omalizumab-Therapie führte in basophilen Granulozyten, verglichen zu vor Therapie, nach Anti-IgE-Stimulation zu einer verstärkten Freisetzung der sekretorischen CD63<sup>pos</sup> Granula. Dies war signifikant im Gesamtkollektiv und bei CU-Patienten/innen, nicht jedoch bei AD-Gruppe (n=5). Dieses Phänomen ließ sich nach fMLP-Stimulation nicht beobachten.

Auch nach PMA-Ionomycin-Stimulation fanden sich posttherapeutisch keine Beschleunigung der Granulafreisetzung. Im Gegenteil: so war z.B. 4 Wochen nach der zweiten Omalizumab-Gabe (Visite 4) die Freisetzung der CD63<sup>pos</sup> Basophilengranula signifikant gehemmt (Anteil der CD63<sup>pos</sup> Basophile (%) 15min nach Ionomycin/PMA-Stimulation vor Therapie im Vergleich zur Visite 4: Alle Patienten  $36 \pm 32 \rightarrow 8 \pm 10$  [ $p < 0,01$ ]; CU  $39 \pm 35 \rightarrow 11 \pm 13$  [ $p < 0,05$ ]; AD  $31 \pm 22 \rightarrow 6 \pm 6$  [ $p < 0,05$ ]).

Die Omalizumab-Therapie scheint, direkt oder indirekt, die Granulafreisetzung zu beeinflussen.

#### Weitere geplante statistische Analysen

Nach Erhebung aller klinischen und paraklinischen Daten ist eine Korrelationsstatistik nach Pearson incl. Anova vorgesehen.

Einige der genannten Ergebnisse sind beispielhaft unter Punkt 13.2 dargestellt.

## **11 Sicherheitsanalyse**

### **11.1 Ausmaß der Exposition**

Im Studienverlauf wurde pro Person eine kumulative Dosis von 600 mg Omalizumab über 4 Monaten verabreicht (alle 4 Wochen 150mg).

### **11.2 Unerwünschte Ereignisse**

Insgesamt traten wenige UE auf. Eine CU-Patientin berichtete über intolerables Brennen an den Einstichstellen und brach, auch bei subjektiver Wirkungslosigkeit, die Studie ab. Sonst gaben die Patienten/innen unter Therapie Gesundheitsveränderungen an, die nicht offensichtlich bzw. direkt auf die Prüfsubstanz zurückzuführen waren: Infekte der oberen Atemwege, Sportverletzungen, Kopfschmerz, Rückenschmerz usw.. Die Beschwerden waren entweder vorübergehend und überstiegen nicht das dem Patienten vertraute Maß oder bestanden bereits vor Gabe der Prüfsubstanz und verschlimmerten sich auch nicht unter Therapie.

Ein Patient wurde aufgrund einer Magenblutung hospitalisiert (SAE). Diese wurde auf Varizen des Ösophagus bei Alkoholismus zurückgeführt, den der Patient im Vorfeld verschwiegen hatte.

Zu anderen schweren AEs, Laborveränderungen, die zu einer Therapiemodifikation geführt hätten oder gar zu Todesfällen kam es nicht.

Eine tabellarische Auflistung aller UE ist dem Anhang beigelegt (15.2.5).

### **11.3 Evaluation paraklinischer Laborwerte**

Bezüglich der erhobenen sicherheitsrelevanten Leber-, Nieren- und Blutparameter (ALAT, ASAT, gamma-GT, Creatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Leukozytenzahl, Lymphozytenanteil, Eosinophilenanteil) zeigten sich vor, unter bzw. nach Therapie keine signifikanten Veränderungen.

Einzelne Auffälligkeiten: 3 Patienten/innen entwickelten oder perpetuierten eine intermittierende grenzwertige Leukozytose, einer der CU-Patienten eine einmalige Eosinophilie von 9%.



#### 11.4 Vitalzeichen, körperliche Befunde und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen

Alle gemessenen Vitalparameter blieben vor, unter und nach der Studie im Normbereich. Auffällige körperliche Befunde und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen wurden nicht erhoben.

#### 11.5 Fazit der Sicherheitsanalyse

Insgesamt war die Therapie mit der Prüfsubstanz nebenwirkungsarm. Unsere Daten zur Sicherheit bestätigen damit die zum Einsatz der Substanz im Rahmen der bereits bestehenden Zulassung (schweres therapierefraktäres Asthma) als die der kürzlich publizierten Dosisfindungsstudie für Omalizumab in der Therapie der spontanen CU.

### 12 Diskussion und allgemeines Fazit

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Niedrigdosis-Therapie mit Omalizumab erwies sich als wirksam und verträglich. In der CU-Gruppe profitierten alle außer einer Patientin von der Therapie (signifikante Verminderung der UAS-Werte, s.o.). Allerdings besserte sich die Erkrankung bei drei Patienten/innen (Pat.-Nr. 4,11,18; 33%) nur direkt nach Omalizumab-Gabe für nur wenige Tage. Dies spiegelte sich in der Kohorte in einer relativ geringen, wenngleich signifikanten therapiebedingten Besserung der DLQI-Werte (ermittelt zum Zeitpunkt der Visite, 4 Wochen nach Omalizumabgabe, Re-Exazerbation) um 10 Punkte wieder. Auch konnten die Patienten/innen nicht vollständig auf eine antihistaminerge Medikation verzichten, wenngleich es zum signifikant verringerten Medikamentenverbrauch kam. Daraus lässt sich schließen: die Dosis von 150mg/4 Woche war zu gering dosiert und erreichte nur einen suboptimalen klinischen Effekt. Retrospektiv, auch im Licht der nun publizierten Dosisfindungsstudie zur Omalizumab-Therapie der CU, war es falsch, die CU-Patienten/innen mit der niedrigen Omalizumab-Dosis statt mit 300mg/Monat zu behandeln.

Im wissenschaftlich-experimentellen Teil der Studie konnten wir im Sinne eines proof of principle belegen, dass eine Omalizumab-Therapie die Degranulation intrazellulärer Granula moduliert. Sie beeinflusste die IgE-medierte Degranulation signifikant. Die durch fMLP oder Ionomycin/PMA induzierten Degranulationsprozesse veränderten sich ebenfalls unter Therapie im Sinne der ursprünglichen Hypothese, jedoch waren die Unterschiede zwischen vor und unter Therapie nicht konsistent signifikant. Beispielsweise ging eine zur Visite 4 bestehende deutliche Signifikanz bis Therapieende verloren. Dies ließ sich darauf zurück, dass die wissenschaftlichen Parameter vor erneuter Medikamentengabe zum Zeitpunkt der Visite (4 Wochen nach Omalizumab, oft klinische Re-Exazerbation) ermittelt wurden. Insbesondere die klinischen „Intermediate-responder“ trugen zum Verlust der statistischen Signifikanz bei. In einer möglichen Nachfolgestudie sollten diese zellbiologischen Parameter deshalb innerhalb einer Woche nach Omalizumabgabe geprüft werden.

Überraschenderweise profitierte auch die AD-Gruppe deutlich von der Omalizumab-Niedrigdosis-therapie. Auch in diesem „Problempatientengut“ sprachen zwei von sieben Patienten klinisch nicht an, bei allen übrigen verminderte sich jedoch der SCORAD-Werte deutlich und, trotz der geringen Fallzahl, signifikant ( $50 \pm 10 \rightarrow 29 \pm 14$ ). Der relativ hohe Wert nach Therapie erklärt ausreichend die subjektiv fehlende Besserung der Lebensqualität (DLQI).

Die ungewöhnlich deutliche klinische Besserung liegt deutlich über dem zu erwartenden Wert und lässt sich nicht durch einen Einfluss der Prüfsubstanz auf den IgE-Serumspiegel alleine erklären. Eine doppelblinde placebokontrollierte Nachfolgestudie könnte diese Pilotbeobachtung verifizieren.



## 13 Graphiken die nicht im Text aufgeführt werden

### 13.1 Demographische Daten

Die demographischen Eckdaten sind in Tabelle 1 und 2 (s.o.) zusammengefasst.

### 13.2 Daten zur Wirksamkeit

Daten zu den Studienabbrechern wurden nicht in die Analyse mit aufgenommen

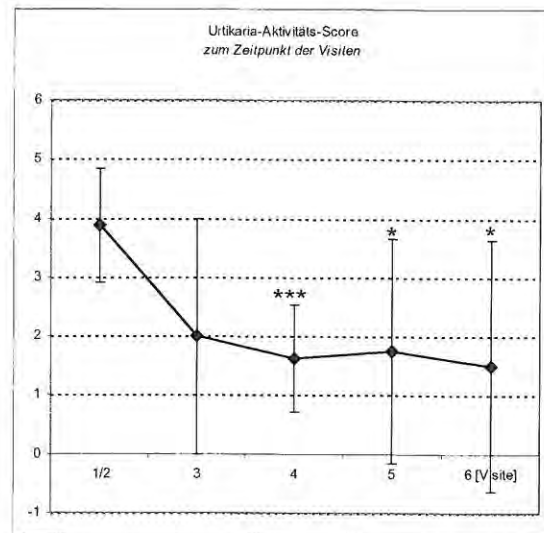
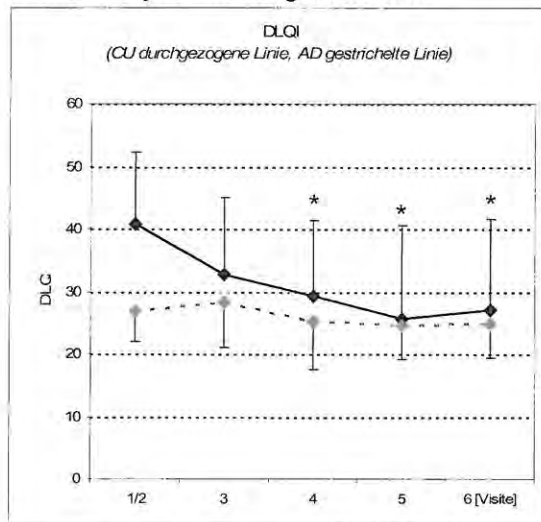


Abbildung 2: Die Lebensqualität (DLQI) besserte sich unter Omalizumab-Therapie signifikant bei CU-Patienten/innen (n=8, stetige Linie), nicht bei AD-Patienten/innen (n=5, gestrichelt).

Abbildung 3: Die klinische Aktivität (UAS) besserte sich unter Omalizumab-Therapie signifikant bei CU-Patienten/innen (n=8).

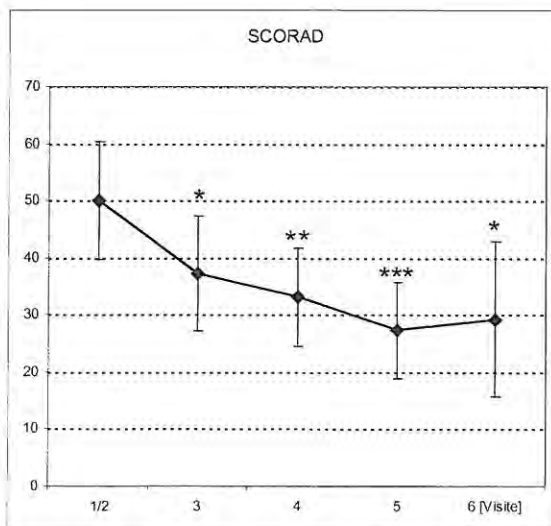


Abbildung 4: Die klinische Aktivität (SCORAD) besserte sich unter Omalizumab-Therapie signifikant bei AD-Patienten/innen (n=5).

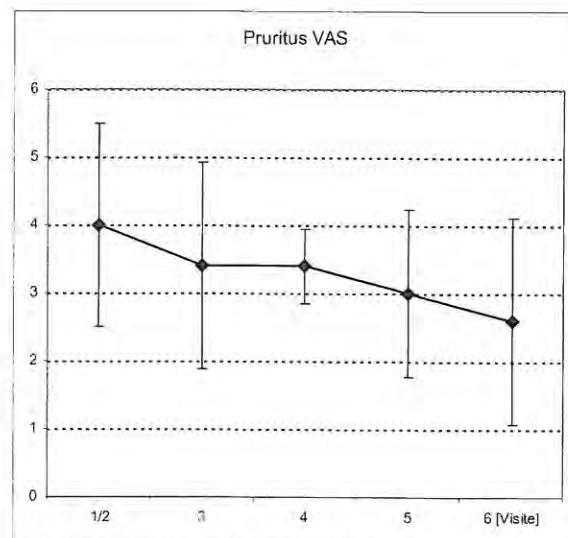


Abbildung 5: Die Juckreizintensität besserte sich unter Omalizumab-Therapie bei AD-Patienten/innen (n=5) nicht signifikant.

## 14 Literaturliste

Dosisfindungsstudie: Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *NEJM*. 2013;368(9):924-35.

### Weitere Literatur (Auswahl)

- Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, Weller K, Maurer M. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:665-6.
- Iemoli E, Piconi S, Fusi A, Borgonovo L, Borelli M, Trabattoni D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: a case report. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20:252-4.
- Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. 2010;65:931-2.
- Vestergaard C, Deleuran M. Two cases of severe refractory chronic idiopathic urticaria treated with omalizumab. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:443-4.
- Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy*. 2010;65:138-9.
- Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:127-9.
- Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:490-1.
- Romano C, Sellitto A, De Fanis U, Esposito G, Arbo P, Giunta R, Lucivero G. Maintenance of remission with low-dose omalizumab in long-lasting, refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:95-7.
- Máspero JF, Parisi CA, De Gennaro M, Benhabib O, Lampert M. Chronic autoimmune urticaria: treatment with omalizumab. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107:452-6.
- Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: a novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:333-7.
- Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: a novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:333-7.
- Spector SL, Tan RA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: additional reports on omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:647.
- Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:1563-5.
- Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Lara MA, Ortego-Centeno N. Omalizumab as a therapeutic alternative for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:556.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:569-73.
- Dreyfus DH. Observations on the mechanism of omalizumab as a steroid-sparing agent in autoimmune or chronic idiopathic urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:624-5.
- Godse KV. Omalizumab in severe chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:157-8.
- Sheikh J. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria: issues with the determination of autoimmune urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:88.
- Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:247-9.
- Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:190-3.
- Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59:709-17.
- Kündig TM. Therapy of chronic urticaria and recurrent Quincke edema. *Ther Umsch*. 2001;58:321-4.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108:E36.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allerg Clin Immunol*. 2001;108:184-90.
- Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:530-7.
- Park SY, Choi MR, Na JI, Youn SW, Park KC, Huh CH. Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol*. 2010;22:349-52.
- Amrol D. Anti-immunoglobulin e in the treatment of refractory atopic dermatitis. *South Med J*. 2010;103:554-8.
- Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:990-8.
- Caruso C, Gaeta F, Valluzzi RL, Romano A. Omalizumab efficacy in a girl with atopic eczema. *Allergy*. 2010;65:278-9.
- Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:530-7.
- Andres C, Belloni B, Mempel M, Ring J. Omalizumab for patients with severe and therapyrefractory atopic eczema? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8:179-80.
- Bard S, Paravisini A, Aviles-Izquierdo JA, Fernandez-Cruz E, Sanchez-Ramon S. Eczematous dermatitis in the setting of hyper-IgE syndrome successfully treated with omalizumab. *Archives of Dermatology* 2008;144: 1662-1663
- Richard A, Krathen MD and Sylvia Hsu. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J American Academy of Dermatol*. 53:338-340
- Vigo PG, Girgis KR, Pfuetez BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:168-70.

## 15 Anhang

### 15.1 Studieninformation

#### 15.1.1 Protokoll und Amendments

#### 15.1.2 Muster des CRF

#### 15.1.3 Liste der Ethikkommissionen und Muster von Patienteninformation und -einwilligung

Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

#### 15.1.4 Liste der Prüferärzte und anderer Verantwortlicher

**Prüfer:** Dr. med. Andreas Ambach, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, OvGU, Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg

**CSC:** Dr. rer. nat. Antje Wiede, OvGU, Medizinische Fakultät, Dekanat, Klinische Studienzentrale, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

**Zentrallabor:** Prof. Dr. med. B. Isermann, OvGU, Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

**Apotheke:** Dr. rer. nat. S. Zibolka, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Zentralapotheke, Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg

**MTA:** G. Palm, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, OvGU, Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg

**Medizindoktorandin:** Dr. cand. Med. S. Galuschka

#### 15.1.5 Liste der Patienten nach Charge der Prüfsubstanz

Alle Patienten haben die gleiche Charge bekommen.

**15.1.6 Unterschriftenliste des Prüfers und des Sponsors und ggf. weiterer Autoren**

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**

**Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter**  
**Dekan der Med. Fakultät der**  
**OvGU**

---

Name, Titel

---

Ort, Datum**Prüfer**

**PD Dr. med. Andreas Ambach**  
**Universitätsklinik für**  
**Dermatologie und Venerologie**

---

Name, Titel

---

Ort, Datum**Projektmanagement**

**Dr. rer. nat. Antje Wiede**  
**Klinische Studienzentrale,**  
**Med. Fakultät der OvGU**

---

Name, Titel

---

Ort, Datum



## 15.2. Patientenbezogene Datenlisten (vergleiche Tabelle 1)

### 15.2.1. Dropouts, Studienabbrecher

Die Individuen Nr. 3 und 17 brachen die Studie ab, die Individuen Nr. 2, 5, 15 und 16 wurden ausgeschlossen.

### 15.2.2. Protokollabweichungen

keine

### 15.2.3. Teilnehmer, die aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen wurden

Die Individuen Nr. 2, 3, 5, 16 und 17 wurden von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.

### 15.2.4. Demographische Daten

Vergleiche Tabelle 1, Seite 14

### 15.2.5. Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse

Code	Diagnose	AE			
		1	2	3	4
1	CU	Magen-Darminfekt	Abgeschlagenheit		
3	CU	Schmerzen an Injektionsstelle			
4	CU	Konjunktivitis	Diarrhoe		
7	CU	Gastritis	Cephalgie, Rhinitis		
9	CU	Cephalgie	Cephalgie	Magenschmerzen	
11	CU	Lumbalgie			
14	CU	Ischiasreizung	Urethritis	Cephalgie/Lumbalgie	
18	CU	Atemwegsinfekt			
19	CU	Pharyngitis			
2	AD	Diarrhoe/Übelkeit	Diarrhoe/Übelkeit	Blut im Stuhl, ab hier SAE	
6	AD	Kniegelenkserguss			
8	AD	Ödem am Handrücken			
10	AD	Tennisellenbogen	Alopecia		
12	AD	Angioödem nach Fischgenuss	Atemwegsinfekt	Asthma nach Atemwegsinfekt	Atemwegsinfekt
13	AD	Atemwegsinfekt			
17	AD	Atemwegsinfekt mit Fieber			

## 15.3. Weitere CRFs

### 15.3.1. CRFs für Todesfälle, andere SUEs und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

### **15.1.1 Protokoll und Amendments**

### **15.1.2 Muster des CRF**

### **15.1.3 Muster von Patienteninformation und –einwilligung, EK-Votum**



#### **15.1.4 CVs und Qualifikation der Prüfürzte und anderer Verantwortlicher**



**15.1.6 Unterschriftenliste des Prüfers und des Sponsors und ggf. weiterer Autoren**

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**

Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter  
Dekan der Med. Fakultät der  
OvGU

Rothkötter Prof. KD 8.12.14  
Name, Titel Ort, Datum

**Prüfer**

PD Dr. med. Andreas Ambach  
Universitätsklinik für  
Dermatologie und Venerologie

PD Dr. A. Ambach KD 29.11.14  
Name, Titel Ort, Datum

**Projektmanagement**

Dr. rer. nat. Antje Wiede  
Klinische Studienzentrale,  
Med. Fakultät der OvGU

Dr. A. Wiede KD 25.11.14  
Name, Titel Ort, Datum





OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

Medizinische Fakultät

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

## Addendum zum Studienprotokoll



**Der Einfluss Omalizumabs (Xolair®) auf die Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria.**

(Effect of Omalizumab on the threshold of degranulation and the composition of intracellular granules in skin mast cells and peripheral basophilic granulocytes before and during omalizumab therapy of patients with chronic urticaria).

Investigator Initiated Trial (IIT)

Addendum #2 (01/12/13)

**Betreff: Halbierung der Dosis von Omalizumab vor Beginn der klinischen Prüfung**

Die Omalizumab-Dosis wurde von der vorgesehenen Kummulativdosis von 1200mg (4x je 300 mg in 4wöchigen Abständen) auf die Hälfte dieser Dosis (kummulativ 600mg, 4x je 150 mg in 4wöchigen Abständen) vor Beginn der klinischen Prüfung reduziert. Ausschlaggebend dafür waren der zum Zeitpunkt der Entscheidung kommunizierte Datenstand der Dosisfindungsstudie („Xolair bei chronischer Urtikaria“) sowie ökonomische Überlegungen des den Wirkstoff zur Verfügung stellenden Herstellers (Fa Novartis). Ein erhöhtes Risiko entsteht bzw. entstand dadurch selbstverständlich für den Patienten nicht.

Diese Änderung wurde im Protokoll textlich nicht vorgenommen.

### Darstellung im Prüfplan:

#### 1.6. Schematische Darstellung des Studienablaufs

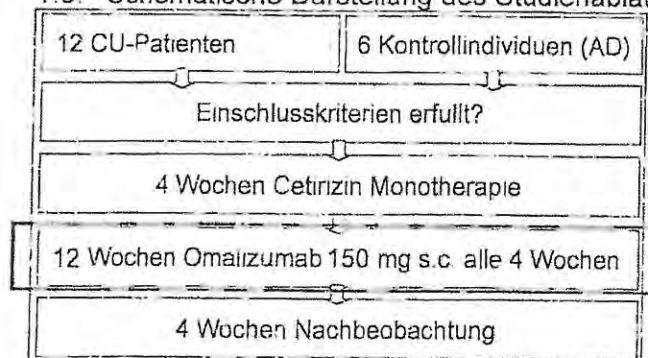


#### 8.3. Therapie

Ab Woche null werden **300 mg** Omalizumab alle 4 Wochen subkutan injiziert. Die Gesamtdosis beträgt während 16 Studienwochen **1200 mg**

### Tatsächlich durchgeführter Ablauf:

#### 1.6. Schematische Darstellung des Studienablaufs



#### 8.3. Therapie

Ab Woche null werden **150 mg** Omalizumab alle 4 Wochen subkutan injiziert. Die Gesamtdosis beträgt während 16 Studienwochen **600 mg**.

01.12.2013  
Magdeburg, den

PD Dr. med. Andreas Ambach  
Prüfer

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Medizinische Fakultät

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



Univ.-Klinik für Dermatologie • Leipziger Str. 44 • D-39120 Magdeburg

## Prüfplan „OTTO-Studie“

EudraCT-no. 2010-0022864-12



**Der Einfluss Omalizumabs (Xolair®) auf die Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria**

(Effect of Omalizumab on the threshold of degranulation and the composition of intracellular granules in skin mast cells and peripheral basophilic granulocytes before and during omalizumab therapy of patients with chronic urticaria).

**- Investigator Initiated Trial (IIT) -**

### SPONSOR:

Medizinische Fakultät Magdeburg  
repräsentiert durch den Dekan

**Prof. Dr. med. Hermann-Josef Rothkötter**

Universitätsklinikum Magdeburg

Leipziger Str. 44

39120 Magdeburg

### PROJEKTLEITUNG (Principal Investigator):

**Dr. med. Andreas Ambach**

Klinik für Dermatologie und Venereologie

Universitätsklinikum Magdeburg

Leipziger Str. 44

39120 Magdeburg

Diese Studie wird nach den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP) und im Geist der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
ALAT	Amino-Transferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AS	Aktivitätsscore
ASAT	Aspartat-Transferase
BB	Blutbild
BE	Blutentnahme
BG	basophile Granulozyten
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CU	chronische Urtikaria
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitätsindex
ECP	Eosinophiles Kationisches Protein
fMLP	N-Formylmethionyl-L-phenylalanin
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GCP	Good Clinical Practice
IgE	Immunglobulin E
IIT	Investigator Initiated Trial
LPS	Lipopolysaccharid
<i>locf</i>	last observation carried forward
Mz	Mastzellen
nsAH	nicht sedierende Anti-Histaminika
PE	Probennentnahme
s.c.	subkutan
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SPSS	Statistik-Software
UAS	Urtikaria-Aktivitäts-Score
UE	Unerwartete Ereignisse



**INHALTSVERZEICHNIS**

	Seite
Titelblatt	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Inhaltsverzeichnis	3
<b>1. Allgemeine Informationen</b>	<b>5</b>
1.1 Protokollidentifizierung	5
1.2 Vertraulichkeitshinweis	5
1.3 Beteiligte Personen bzw. Institutionen	5
1.4 Unterschriften	5
1.5 Synopsis	6
1.6 Schematische Darstellung des Prüfplans	7
1.7 Untersuchungen	7
<b>2. Rationale / Fragestellung</b>	<b>8</b>
2.1 Hintergrund	8
2.2 Zielsetzung und wissenschaftliche Fragestellung	9
<b>3. Studienziele</b>	<b>9</b>
3.1. Primäre Studienendpunkte	9
3.2. Sekundäre Studienendpunkte	9
<b>4. Studiendesign / Studienorganisation / Prüfzentrum</b>	<b>9</b>
4.1. Studiendesign	9
4.2. Studienorganisation / Prüfzentrum	9
<b>5. Definition des Kollektivs und der Eigenschaften der Patienten / Probanden, die in die Studie aufgenommen werden</b>	<b>10</b>
5.1. Patientengut	10
5.2. Probanden	10
5.3. Verfahren zur Rekrutierung der Patienten / Probanden	10
5.4. Kriterien zur Auswahl der Patienten / Probanden (Ein- und Ausschlusskriterien)	10
<b>6. Untersuchungsmaterial</b>	<b>11</b>
6.1. Blutproben	11
6.2. Hautproben	11
6.3. Zeitpunkte der Materialentnahme	11
<b>7. Zu bestimmende Variablen und Methoden</b>	<b>11</b>
7.1. Klinische und klinisch-chemische Parameter	11
7.2. Allergologische und immunologische Parameter	11
7.3. Methodenspektrum und assoziierte Ziele	11
<b>8. Behandlungsplan</b>	<b>12</b>
8.1. Prätherapeutische Diagnostik I	12
8.2. Prätherapeutische Diagnostik II	12
8.3. Therapie	12
8.4. Therapiebegleitende Diagnostik	13
8.5. Posttherapeutische Diagnostik	13

8.6. Abbruchkriterien	13
8.6. Studienende	13
<b>9. Ermittlung der Sicherheit</b>	13
9.1. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen	13
9.2. Lebensqualität - DLQI-Fragebogen	14
9.3. Qualitätssicherung	14
<b>10. Statistische Auswertung</b>	14
10.1. Nullhypothesen	14
10.2. Alternativhypothesen	14
10.3. Definition der Auswertungskollektive	14
10.4. Vorgesehene statistischen Auswertung	14
10.5. Umgang mit fehlenden Werten	15
<b>11. Datenmanagement</b>	15
11.1. Patientenidentifikationsliste	15
11.2. Datenerhebung/Dokumentationsbögen	15
11.3. Datenverarbeitung	15
11.4. Papierbasiertes Datenmanagement	15
11.5. Aufbewahrung der Studienunterlagen	16
11.6. Datenschutz	16
<b>12. Ethische Grundlagen</b>	16
12.1. Votum der Ethikkommission	16
12.2. Risiko-Nutzenabwägung	16
12.3. Patientenaufklärung und –einwilligung	17
<b>13. Gesetzliche und administrative Regelungen</b>	17
13.1. GCP	17
13.2. Gesetzliche Grundlagen	17
13.3. Patientenversicherung	17
13.4. Finanzierung	17
13.5. Abschlussbericht und Publikation	17
13.6. Einhaltung des Protokolls und Protokolländerungen	17
<b>14. Verzeichnis der Anlagen</b>	18
14.1. Muster des Urtikaria-Aktivitäts-Scores, des SCORADS, des DLQI	18
14.2. Muster der Patienten- bzw. Probandeninformation und Einwilligungserklärung	18
14.3. Muster des Urticaria-Beschwerdetagebuches	18
14.4. Fachinformation und EMEA-Stellungnahme zu Omalizumab	18
14.5. GCP-Zertifikat des Studienleiters	18
14.6. Positives Votum der Ethikkommission	18
14.7. Literatur	18

## 1. Allgemeine Informationen

### 1.1. Protokollidentifizierung

- EudraCT-Nr.: 2010-022864-12
- Datum der Protokollversion: 17.07.2011

### 1.2. Vertraulichkeitshinweis

Der Inhalt dieses Protokoll und der dazugehörenden Anlagen ist vertraulich zu behandeln und darf ohne Zustimmung der Projektleitung weder mündlich noch schriftlich an Dritte weitergegeben werden.

### 1.3. Beteiligte Personen, Institutionen

#### Sponsor:

Medizinische Fakultät Magdeburg

repräsentiert durch den Dekan Prof. Dr. med. Hermann-Josef Rothkötter

Einrichtung: Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg Leipziger Straße 44, D-39120

#### Projektleiter und korrespondierende Antragsteller

Projektleitung: Dr. med. Andreas Ambach, Facharzt für Dermatologie und Venerologie  
(Principal Investigator)

Einrichtung: Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg Leipziger Straße 44, D-39120  
Magdeburg, Klinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor: Prof. Dr.  
med. H. Gollnick)

Antragsteller: Dr. med. A. Ambach; Tel.: +49 (0)391-67-15263, Fax.: -290422,  
E-mail: andreas.ambach@med.ovgu.de

Mitantragsteller: Prof. Dr. med. H. Gollnick (Klinikdirektor); Tel.: +49 (0)391-6715249, Fax.: -  
15235, E-mail: harald.gollnick@med.ovgu.de; (Investigator)

Prof. Dr. med. B. Bonnekoh (Leitender Oberarzt), Tel.: +49 (0)391-6715252,  
Fax.: -15283, E-mail: bernd.bonnekoh@med.ovgu.de; (Investigator)

#### Interaktionspartner

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Univ.-Klinikum Magdeburg

Revotar Biotech GmbH, Zenit II, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

### 1.4. Unterschriften

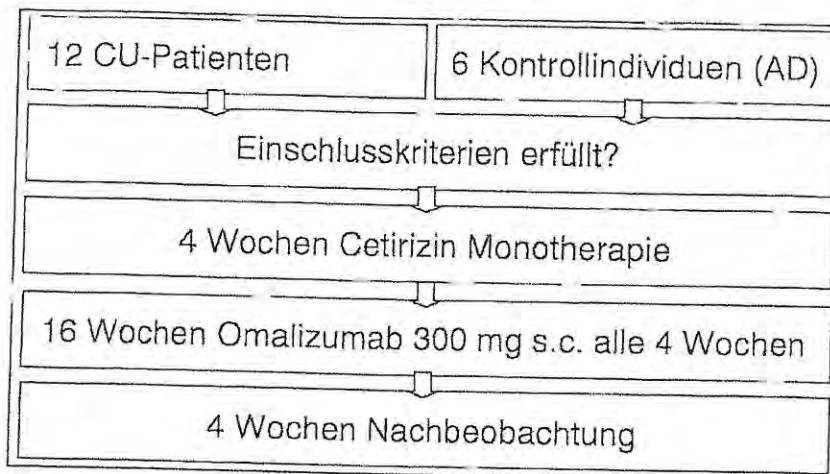
	Unterschrift	Datum
Dr. med. A. Ambach (Facharzt für Dermatologie u. Venerologie)	_____	_____
Prof. Dr. med. H. Gollnick (Direktor der Klinik u. Poliklinik)	_____	_____
Prof. Dr. med. B. Bonnekoh (Leitender Oberarzt)	_____	_____

## 1.5. Synopsis

<b>Titel</b>	Der Einfluss Omalizumabs (Xolair) auf die Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria.	
<b>Kurzbezeichnung</b>	Omalizumab und Degranulation bei chronischer Urtikaria (OTTO-Studie)	
<b>Studien Nr./EudraCT Nr.:</b>	<b>Studienphase:</b>	<b>Geplante Studiendauer:</b>
2010-022864-12	Phase IV	First patient in: 06/2011 Last patient out: 12/2011
<b>Indikation /Ziel</b>	Chronische therapierefraktäre Urtikaria 1. Patienten/innen mit schwerer therapierefraktärer chronischer Urtikaria (CU) mit einer Anti-IgE-Therapie (Niedrigdosis) soll eine moderne Therapieoption angeboten und deren Wirkung dokumentiert werden 2. Untersuchungen, ob der Benefit dieser Behandlung in einer Modulation der Granulabiologie basophiler Granulozyten und Mastzellen begründet ist	
<b>Primärer wissenschaftlich-klinischer Ziel-Parameter</b>	Vergleich der Krankheitsaktivität vor und nach Therapie	
<b>Primärer wissenschaftlich-experimenteller Ziel-Parameter</b>	Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit der Granulasysteme aus basophilen Granulozyten und Mastzellen vor und nach Therapie	
<b>Sekundäre Ziel-Parameter</b>	Verminderung des Medikamentenverbrauchs, Therapie-Sicherheit (Erhebung möglicher Nebenwirkungen) Beeinflussung der Lebensqualität, Veränderung der Granulazusammensetzung <i>in situ</i> , Veränderung paraklinischer Parameter	
<b>Studiendesign</b>	Prospektive, einarmige, monozentrische Therapiestudie	
<b>Zahl der geplanten Studienteilnehmer</b>	12 Patienten mit Chronischer Urtikaria (Behandlungsstufe III der int. Urtikaria-Leitlinie) 6 Patienten mit schwerer chronischer Atopischer Dermatitis als Kontrollkollektiv Alter > 18 Jahre	
<b>Studienpopulation</b>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> - persistierende oder intermittierende Symptome einer chronischen Urtikaria und/oder Angioödem für mindestens 6 Wochen, refraktär zur Behandlungsstufe 3 der internationalen CU-Leitlinie; oder</p> <p>- persistierende Symptome einer AD mit/ohne allergischem/s Asthma trotz topischer Therapie mit Steroiden der Wirkstoffklasse zwei und systemischer Therapie mit Antihistaminika.</p> <p>- Der/die Patient/in ist fähig, die Studie zu verstehen, sein/ihr Einverständnis zu geben und steht für die Studiendauer zur Verfügung.</p> <p>- Schriftliches Einverständnis nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung wird gegeben.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> - Überempfindlichkeit gegenüber Omalizumab oder einem der Inhaltsstoffe Xolairs.</p> <p>- Xolair-Therapie 12 Monate vor Studienbeginn</p> <p>- Immunsuppressive Medikation 4 Wochen vor Studienbeginn</p> <p>- Akute Asthmaexazerbationen, akute Bronchospasmen, Status asthmaticus</p> <p>- Schwangerschaft</p> <p>- Schwere andere Erkrankungen: z.B. HIV, chronische Hepatitis B/C, schwere Autoimmunerkrankungen oder mit bereits bestehender schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.</p> <p>- Non-Compliance und/oder Unfähigkeit, die im Studienzusammenhang notwendigen Informationen zu verstehen.</p>	



## 1.6. Schematische Darstellung des Studienablaufs



## 1.7. Untersuchungen

Schematische Darstellung:

	Dosis	PE	BE	UAS	Arztbesuch
Woche -6: Patientenscreening					
Woche -4			x	x	x
Woche 0	x	xxx	x	x	x
erster Effekt		xx(x)	x	x	x
Woche 4	x		x	x	x
Woche 8	x		x	x	x
Woche 12	x		x	x	x
Woche 16		x	x	x	x
Cetirizin 10 mg bis 1-1-1 erlaubt, Notfallset bei Bedarf					

Arztbesuch: Anamnese, Überprüfung auf mögliche unerwünschte Wirkungen, Erhebung der Vitalparameter

AS: Klinischer Aktivitäts-Score, Urtikaria-Aktivitäts-Score, DLQI

BE: Blutentnahme: Großes Blutbild, Crea, Hst, Elektrolyte, ASAT, ALAT, Gamma-GT, BSG, CRP, Degranulationsassays, zusätzlich wird zum Beginn und Ende der Studie eine Serum-Rückstellprobe asserviert.

PE: Probeentnahme Haut: *In-situ*-Zellfärbungen

## 2. Rationale und Zielsetzung der Studie

### 2.1. Hintergrund

Die Urticaria (Nesselsucht) steht im Mittelpunkt dieses Projektes. Es ist eine häufige Erkrankung. Ca. jeder 3. bis 10. Mensch erkrankt einmal im Leben daran. Die chronische Urtikariaform (CU), die definitionsgemäß länger als 6 Wochen dauert, tritt vor allem bei Erwachsenen auf. Sie verhält sich zur akuten Form (<6 Wochen Bestand) wie etwa 1: 10–100. Bei beiden Formen treten die typischen Beschwerden, Quaddeln und/oder Angioöedeme, meist schubweise für wenige Tage oder Wochen bis zu Monaten und Jahren auf. Die Urticae kommen plötzlich, jucken intensiv, teilweise brennen und schmerzen sie. Manchmal sind sie zusätzlich von Kopf- und/oder Gelenkschmerzen, Durchfall, Atemnot und/oder Kreislaufbeschwerden bis zur Anaphylaxie begleitet. In der aktuellen Urtikaria-Leitlinie [Zuberbier T. et al. (2009) EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. Allergy 2009; 64: 1427-1443] werden „spontane“ Erscheinungen (idiopathisch) von solchen mit nachweisbarer Ursache unterschieden. Die Angaben zur Prävalenz der CU variieren. Moderate Schätzungen für den deutschen Sprachraum liegen bei 1 bis 2 Prozent, d.h. knapp über eine Million Patienten in Deutschland leiden an CU (f:m = 2:1, meistens 4.-6. Lebensdekade). Bei gründlicher Abklärung kann bei ca. 3/4 der Patienten eine autoreaktive, allergische, Infekt- oder Intoleranz-CU gefunden werden. Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten ist dauerhaft auf Medikamente, d.h. auf nicht sedierende H1- und H2-Antihistaminika (nsAH) und Mastzellstabilisatoren angewiesen (1. Stufe der Therapie: nsAH; 2. Stufe: bis 4x Dosis nsAH; 3. Stufe: plus Leukotrienantagonist bzw. anderes nsAH, bei Exazerbation: Steroidstoß; 4. Stufe: plus Omalizumab/Ciclosporin/ Dapson/H2-AH, bei Exazerbation: Steroidstoß).

Als Kontrollerkrankung dient in dieser klinischen Studie die Atopische Dermatitis (AD) als Teil des Atopie-Syndroms, bestehend aus AD und/oder allergischem Asthma und/oder Rhinokonjunktivitis allergica. Die Volkskrankheit AD ist eine chronisch entzündliche Dermatose mit stark steigender Prävalenz. Bis zu 11% der deutschen Bevölkerung (zumal im Kindesalter) sind daran erkrankt, 2% schwer und chronisch. Ihre Ätiopathogenese ist letztlich nur unvollständig verstanden. Unter anderem findet sich eine typische Zellytyp-unabhängige verstärkte Freisetzungsbereitschaft für intrazelluläre sekretorische Lysosomen. Dazu gehören die keratinozytären Odland-Körperchen, verantwortlich für die Generierung der bei AD gestörten Lipid-Hautbarriere, die von uns erstbeschriebenen Alterationen zytotoxischer bzw. chemokinhaltiger Granula in T-Lymphozyten sowie die Hyperreleasability der Histamin-Granula von Mastzellen / basophilen Granulozyten (Mz/BG).

Omalizumab ist ein humanisierter Anti-IgE-Antikörper. In Europa ist er zur ergänzenden Therapie des schweren allergischen Asthma bronchiale zugelassen, für Patienten über 11 Jahren seit 2005, für Kinder ab 6 Jahren seit 2009. Omalizumab komplexiert freies IgE, die Bindung des IgE an Mastzellen wird vermindert und die Freisetzung allergiefördernder Mediatoren (Histamin und Leukotriene) geht zurück. Unter der Anwendung sinkt die Konzentration an freiem IgE um über 90 %. Erste Hinweise auf einen möglichen therapeutischen Benefit bei CU stammen aus Studien mit IgE-vermittelter CU. Inzwischen belegt eine Vielzahl von Einzelfallberichten und Fallserien, dass auch IgE-unabhängige CU-Formen von einer Omalizumab-Therapie profitieren (vgl. Literaturliste im Anhang dieses Prüfplans). Die gute Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen führte zur Aufnahme Omalizumabs in den CU-Behandlungsalgorithmus (s.o.) der o.g. Leitlinie.

Erste Behandlungserfolge bei AD mit Omalizumab wurden bei Patienten mit allergischem Asthma, die im Rahmen ihres Atopie-Syndroms auch an AD litten, berichtet. Inzwischen liegen auch zahlreiche Einzelfallberichte und Fallserien vor, die den Benefit dieser Therapie bei schwerer AD (auch ohne gleichzeitig vorliegendes Asthma) dokumentieren. Allerdings ist der Wirkmechanismus Omalizumabs, sowohl bei AD als auch bei CU, bislang weitgehend unbekannt.

## 2.2. Zielsetzung und wissenschaftliche Fragestellung

Zur Aufklärung der putativen Wirkmechanismen der Anti-IgE-Therapie beizutragen, ist ein wissenschaftlich-experimentelles Hauptziel der hier formulierten Studie. Dabei steht der Degranulationsprozess basophiler Granulozyten im Mittelpunkt des Interesses. In Mz/BG von CU-Patienten ist für verschiedene Stimuli die Signalschwelle, die überschritten werden muss, um die Degranulation auszulösen, niedriger als bei Gesunden. Eine Granula-Hyperreleasability ist ein bekanntes Phänomen. Um klinisch effektiv zu sein, muss Omalizumab diese Veränderungen langfristig normalisieren. Dabei möchten wir schwer erkrankten Patienten eine neue Therapieoption anbieten, für die ein Benefit wiederholt dokumentiert ist.

Vor diesem Hintergrund stellen sich nun die folgenden Fragen:

- 1.) Beeinflusst die Behandlung mit Omalizumab das Granula-Freisetzungsverhalten (Degranulationsschwelle, -stärke, -dauer) aus BG bei CU-Patienten?
- 2.) Werden verschiedene BG-Granulasubtypen von Omalizumab unterschiedlich beeinflusst?
- 3.) Differiert die Mz/BG-Granulakomposition von Patienten (CU) und Kontrollen (AD, Gesunde)?
- 4.) Auf welchen Zellen bindet Omalizumab direkt / indirekt in der Haut bzw. im Blut?

## 3. Studienziele

### 3.1. Primäre Studienendpunkte

Vergleich der Krankheitsaktivität vor und nach Therapie

Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit der Granulasysteme aus Mz/BG vor und nach Therapie

### 3.2. Sekundäre Studienendpunkte

Verminderung des Medikamentenverbrauchs

Therapiesicherheit (Erhebung möglicher Nebenwirkungen)

Beeinflussung der Lebensqualität

Veränderung der Granulazusammensetzung *in situ*

Veränderung paraklinischer Parameter

## 4. Studiendesign / Studienorganisation / Prüfzentrum

### 4.1. Studiendesign

Prospektive, einarmige, nicht verblindete monozentrische Therapiestudie, durchgeführt gemäß der Deklaration von Helsinki und der internationalen GCP-Richtlinien.

### 4.2. Studienorganisation / Prüfzentrum

Die Studie wird an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor Prof. Dr. med. H. Gollnick) der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt, wobei diese Klinik zugleich Prüfzentrum ist.

## **5. Definition des Kollektivs und der Eigenschaften der Patienten / Probanden, die in die Studie aufgenommen werden**

### **5.1. Patientengut**

- 12 Patienten/innen mit CU;
- 6 Patienten/innen mit exazerbierter AD, als Kontrollkollektiv.

Dieses Patientengut mit AD ist bezüglich Granula-Freisetzungsverhalten bislang in Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe am besten charakterisiert.

### **5.2. Probanden**

- 6 hautgesunde Probanden ohne atopische Diathese, ohne Dermatose, ohne Medikation (keine Omalizumab-Therapie, 1 Haut- und 1 Blutprobe).

### **5.3. Verfahren zur Rekrutierung der Patienten / Probanden**

Die Patienten werden aus dem klinisch-stationären Betrieb der Universitäts-Hautklinik Magdeburg sowie aus den hiesigen ambulanten Sprechstunden für CU bzw. AD rekrutiert.

### **5.4. Kriterien zur Auswahl der Patienten / Probanden (Ein- und Ausschlusskriterien)**

#### **Einschlusskriterien:**

- CU-Patienten: Persistierende oder intermittierende Symptome einer chronischen Urtikaria und/oder Angioödem für mindestens 6 Wochen, refraktär zur Behandlungsstufe 3 der internationalen CU-Leitlinie (s.o.); oder
- AD-Patienten: Persistierende Symptome einer Atopischen Dermatitis mit/ohne allergischem/s Asthma trotz topischer Therapie mit Steroiden der Wirkstoffklasse zwei und systemischer Therapie mit Antihistaminika.
- Alter > 18 Jahre
- Der/die Patient/in ist fähig, die Studie zu verstehen, sein/ihr Einverständnis zu geben und steht für die 16 Wochen der Studie zur Verfügung.
- Schriftliches Einverständnis nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung wird gegeben.

#### **Ausschlusskriterien:**

- Überempfindlichkeit gegenüber Omalizumab oder einem der Inhaltsstoffe Xolairs.
- Xolair-Therapie 12 Monate vor Studienbeginn
- Immunsuppressive Medikation 4 Wochen vor Studienbeginn
- Akute Asthmaexazerbationen, akute Bronchospasmen, Status asthmaticus.
- Alter < 18 Jahre
- Schwangerschaft
- Schwere andere Erkrankungen: z.B. HIV, chronische Hepatitis B/C, schwere Autoimmunerkrankungen oder mit bereits bestehender schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.



## 6. Untersuchungsmaterial

### 6.1. Blutproben

7 ml venöses Blut wird dem/der Patienten/in zur klinisch notwendigen Routine- und immunologischen Blutuntersuchungen im Rahmen der Therapiebegleitung bzw. Therapieüberwachung abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt aus der gleichen Punktionsstelle eine zusätzliche Blutabnahme zu dem wissenschaftlich-experimentellen Zweck von 28 ml.

Probanden wird einmalig eine Blutmenge von 14 ml entnommen.

### 6.3. Hautproben

Hautbiopsien der befallenen bzw. unbeeinflussten Haut werden dem/der Patienten/in vor Therapie, direkt nach Eintreten des therapeutischen Effekts (Fläche/ Eruptionsdruck/ Infiltration/ Juckreiz/ Medikamentenverbrauch/ DLQI/ Aktivitäts-Score), sowie zum Abschluss der Untersuchung in lokaler Infiltrationsanästhesie entnommen. Die Probenentnahme erfolgt mittels einer 6 mm durchmessenden Biopsiestanze. Die Wunde wird mit einer Einzelknopfnäht verschlossen.

### 6.4. Zeitpunkte der Materialentnahme

Diese sind unter 1.9. tabellarisch dargestellt.

## 7. Zu bestimmende Variablen und Methoden

### 7.1. Klinische und klinisch-chemische Parameter

Anamnese, Überprüfung auf mögliche unerwünschte Wirkungen, Erhebung der Vitalparameter

Klinischer Aktivitäts-Score: UAS für CU- bzw. SCORAD für AD-Patienten,

Ermittlung der Lebensqualität mittels DLQI

Großes Blutbild, Creatinin, Harnstoff, Elektrolyte, ASAT, ALAT, Gamma-GT, BSG, CRP.

### 7.2. Allergologische und immunologische Parameter

- Tryptase, ECP, Gesamt-IgE, spezifisches IgE (Screening)
- Degranulationsassays: Quantifizierung des Inhaltes und der Freisetzungsgeschwindigkeit definierter Granula

### 7.3. Methodenspektrum und assoziierte Ziele

#### Blut

- o Klinisch-chemische Parameter bzw. allergologische Parameter: Diese werden im Rahmen der Therapieüberwachung mit den in der Routinediagnostik üblichen Methoden analysiert (Institut für klinische Chemie bzw. Labor für Allergologie der Universitätsklinik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg).

Ziel: Therapiemonitoring

- o Durchflußzytometrische und Topoproteom-Analyse (s.u.) des BG-Granulainhalts und der -Releasability nach verschiedenen Stimuli (Anti-IgE, fMLP, LPS, Komplement Phorbol ester/Ionomycin) mittels Antikörpern gegen verschiedene Granulatypen.



Ziel: Charakterisierung der Patienten hinsichtlich Granula-Releasability und -Komposition bzw. deren Kinetik während der Therapie

- o Durchflußzytometrische und Westernblot-Analyse von Signalmechanismen, die in BG die Degranulation beeinflussen

Ziel: Aufklärung der bei CU alterierten IgE-abhängigen Signalwege sowie deren Modulation durch die Omalizumabtherapie.

#### Haut

- o Klinische Scores (CU: Urticaria activity score, AD: SCORAD, CU/AD: DLQI)

Ziel: Therapiemonitoring, Prüfung des klinischen Effekts

- o Histologische und immunhistologische Färbungen
- o Topoproteom-Analyse der 6 mm durchmessenden Biopsien. (Diese wird hauptsächlich in der hiesigen Klinik in enger Kooperation mit Prof. Dr. B. Bonnekoh durchgeführt werden. Teilaspekte, z.B. spezielle Softwareanwendungen, werden als Serviceauftrag an die Revotar Biotech GmbH vergeben).

Ziele: Identifizierung von Omalizumab-Bindungsstellen *in situ*. Mz-Granula-Quantifikation (automatisierte Evaluation), Granulakomposition, Charakterisierung von Colokalisation und Änderungen des Granulamusters unter Therapie.

Gentechnische Experimente sind nicht vorgesehen.

Wir erwarten von diesen Untersuchungen einen Erkenntnisgewinn zum Wirkmechanismus Omalizumabs bei IgE-unabhängiger chronischer Urtikaria sowie zur Granulabiologie der Mz/BG und ihrer Degranulationsmechanismen, die den Weg zu einer zukünftigen besseren immunmodulatorischen Therapie ebnen.

## 8. Behandlungsplan

### 8.1. Prätherapeutische Diagnostik I (Woche -4, vgl. 1.9.)

Eine ausführliche Diagnostik und der Ausschluss behandelbarer CU- bzw. AD-Auslösefaktoren sind bereits im Vorfeld erfolgt.

Im Sinne einer Eingangsuntersuchung werden nach Aufnahme der/s Patienten/in in die Studie (vgl. Ein- und Ausschlusskriterien) der Klinische Aktivitäts-Score, die Lebensqualität (DLQI), die Vitalparameter und die Blutwerte (BB, Leber- und Nierenparameter, Gesamt-IgE, Tryptase, ECP, Degranulationsassays) bestimmt.

### 8.2. Prätherapeutische Diagnostik II (Woche 0, vgl. 1.9.)

Vier Wochen nach Umstellung der antihistaminergen Therapie auf eine Cetirizin-Monotherapie werden eine Zwischenanamnese und die genannten Parameter erneut erhoben. Hautproben werden entnommen und asserviert.

### 8.3. Therapie

Ab Woche null werden 300 mg Omalizumab alle 4 Wochen subkutan injiziert. Die Gesamtdosis beträgt während 16 Studienwochen 1200 mg. Die Injektionen werden unter Überwachungs-Bedingungen, d.h. in der hiesigen poliklinischen Ambulanz, in der im Notfall alle

Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, gegeben. Die Patienten werden für 1h post injectionem in der Ambulanz überwacht.

Diese Studienmedikation wird von dem Drittmittelgeber (Fa. Novartis Pharma, 90429 Nürnberg) kostenfrei zur Verfügung gestellt.

#### **8.4. Therapiebegleitende Diagnostik (Woche 4 bis 12, vgl. 1.9.)**

Die Patienten führen ein therapiebegleitendes Tagebuch, in dem subjektive klinische Parameter als auch der Medikamentenverbrauch dokumentiert werden.

Zum Zeitpunkt des ersten klinischen Effekts werden erneut Hautproben entnommen. Zu diesem Zeitpunkt und ebenso vor jeder erneuten Injektion werden auch der Klinische Aktivitäts-Score, die Lebensqualität (DLQI), die Vitalparameter und die Blutwerte (BB, Leber- und Nierenparameter, Gesamt-IgE, Tryptase, ECP, Degranulationsassays) bestimmt.

#### **8.5. Posttherapeutische Diagnostik (Woche 16, vgl. 1.9.)**

Nach einer Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen wird erneut eine Hautprobe entnommen und die genannten paraklinischen und klinischen Parameter erhoben.

Während die klinisch-chemischen und immunologisch-allergologischen Untersuchungen des Blutmaterials bis maximal 4 Wochen nach Abschluss der Therapie des zuletzt behandelten Patienten beendet sein werden, ist der Abschluss der Gewebsuntersuchungen bis 12 Monate nach diesem Zeitpunkt vorgesehen.

#### **8.6. Abbruchkriterien**

Ein vorzeitiger Abbruch der Protokolltherapie bei einzelnen Patienten/innen kann aus folgenden Gründen erfolgen: Nichtakzeptable Toxizität, eine interkurrente Erkrankung, fehlende oder geringgradige Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt null oder andere Gründe, die aus Sicht des behandelnden Arztes die Beurteilung des klinischen Status in einem relevanten Ausmaß beeinträchtigen sowie Wunsch des/der Patienten/in nach Therapieabbruch. Diese haben das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen die Zusage zur Teilnahme an der Studie zurückzuziehen. Im Falle der Ablehnung der Studientherapie erfolgt die Standardtherapie auf der Grundlage der aktuellen Leitlinien.

#### **8.6. Studienende**

Die Studie endet mit Erhebung der letzten Parameter an den Hautbiopsien, voraussichtlich 12 Monate nach Abschluss der Therapie des zuletzt behandelten Patienten.

### **9. Ermittlung der Sicherheit**

#### **9.1. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen**

Jedes unerwünschte Ereignis wird dokumentiert, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studientherapie besteht. Der Prüfer hat jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SAE) innerhalb von 24 Stunden an die Fax Nr. 0391- 6715235 zu melden. Bei Todesfällen ist der Obduktionsbericht nachzureichen.

Die gesetzlich geregelte Anzeige von Arzneimittelnebenwirkungen bei der zuständigen Behörde wird der Studienleiter vornehmen. Wenn sich frühzeitig schwere unerwartete

Ereignisse häufen sollten, werden die unerwünschten Ereignisse analysiert, und es wird über Konsequenzen inklusive der Veränderung des Prüfplanes oder ggf. über einen möglichen Studienabbruch entschieden. Als Häufung wird definiert, wenn schwere unerwartete Ereignisse bei mehr als 15% der Patienten auftreten.

### 9.2. Lebensqualität - DLQI-Fragebogen

Die Lebensqualität wird vor Beginn der Behandlung und im Verlauf der Studie alle 4 Wochen unter Verwendung des standardisierten Fragebogens erhoben. Dieser Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität besteht aus 10 Einzelpunkten, die das multidimensionale Konstrukt „Lebensqualität“ beschreiben. Der Fragebogen ist valide und reliabel und wird in klinischen Studien von den Patienten gut akzeptiert. Er stellt keine größere emotionale oder zeitliche Belastung für die Patienten dar.

### 9.3. Qualitätssicherung

Die Studie wird unter der Sponsorschaft der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, vertreten durch den Dekan, Prof. H.-J. Rothkötter, in Übereinstimmung mit allen nationalstaatlichen Vorschriften (Arzneimittelgesetz in aktueller Fassung; GCP-V 2004) sowie den ICH/GCP-Richtlinien, in Kraft gesetzt 1997, durchgeführt. Audits oder Inspektionen können durch den Sponsor-Vertreter sowie durch die nationale und/oder lokale zuständige Behörde vorgenommen werden. Der Hauptprüfer ermöglicht den Vertretern des Sponsors und den Vertretern der regulatorischen Behörden den Zugang zu allen studienrelevanten Dokumenten. Das Monitoring wird entsprechend der GCP-Regularien, den vorgegebenen SOPs der KKSH und ggf. weiteren Richtlinien durchgeführt. Der Hauptprüfer stimmt einer Unterstützung des Sponsor-Vertreters bei der Durchführung seiner qualitätssichernden Aufgaben zu. Die Monitoring-Berichte erhält der Hauptprüfer und in Kopie der Sponsorvertreter. Die Berichte werden am Prüfzentrum archiviert. Audit und/oder Inspektion werden mit dem Prüferteam zeitnahe ausgewertet und als Report am Prüfzentrum außerhalb des Prüfartordners archiviert. Der Sponsor, vertreten durch die Klinische Studienzentrale (CSC), wird über das Ergebnis und den beantworteten Maßnahmenplan als Ergebnis des Audit / der Inspektion informiert. Der Sponsor-Vertreter kann im Vorfeld eines angekündigten Audits / Inspektion vom Hauptprüfer um ein internes Prüfstellen-Audit gebeten werden.

## 10. Statistische Auswertung

### 10.1. Nullhypothesen:

- A) Die Krankheitsaktivität der Patienten/innen nach Behandlung ist gleich hoch der vor der Behandlung.
- B) Die Granulakomposition und Granula-Freisetzungskinetik der Patienten/innen ist nach Behandlung gleich hoch der vor der Behandlung.

### 10.2. Alternativhypothesen

- A) Die Krankheitsaktivität der Patienten/innen nach Behandlung ist niedriger als vor der Behandlung.

B) Die Granulakomposition und Granula-Freisetzungskinetik aus Mz/BG der Patienten/innen ist nach Behandlung verändert bzw. verlangsamt im Vergleich zu vor der Behandlung.

### 10.3. Definition von Auswertungskollektiven

Primäre Auswertungspopulation ist die „Intent to Treat“-Gruppe. Patienten/innen, die unmittelbar nach der Randomisierung bzw. zum Zeitpunkt 0, d.h. vor dem Beginn der Omalizumab-Therapie aus der Studie ausscheiden, werden als nicht verwertbar auch für die „Intent to Treat“-Gruppe gewertet. Solche, die erst im Laufe der Diagnostik oder Therapie die weitere Teilnahme verweigern, werden in die Analyse aufgenommen.

Die Sicherheit (Safety) wird in der „Intent to Treat“-Gruppe analysiert aber auf die tatsächlich durchgeführte Diagnostik und Therapie („as treated“) bezogen.

### 10.4. Vorgesehene statistischen Auswertung

Die erhobenen Parameter bzw. Variablen werden entsprechend ihrer Skalierung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, des Rangsummentests von Mann-Whitney oder des t-Tests verglichen. Die Prüfung der Normalverteilung erfolgt entsprechend dem Kriterium „Schiefe zwischen -1 und +1“ bezogen auf die gepoolten Abweichungen zu den bei den Gruppenmittelwerten. Explorativ werden für alle mit Hilfe des t-Tests geprüften Variablen auch Mann-Whitney Tests berechnet.

Ebenfalls explorativ werden die erhobenen Variablen bivariat nach Pearson korreliert. Die Deskription der Daten erfolgt anhand von Tabellen, Parametern und Grafiken entsprechend dem Skalierungsniveau der jeweiligen Variablen. Bei allen Analysen wird ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  festgelegt. Nur die Primäranalyse ist konfirmatorisch. Alle anderen gefundenen Signifikanzen sind nicht konfirmatorisch zu interpretieren. Die Analyse beginnt nach Abschluss der Studie.

### 10.5. Umgang mit fehlenden Werten

Es erfolgt ein Vergleich der Häufigkeit fehlender Werte vor Therapie und nach Therapieabschluss. Bei gleicher Häufigkeit fehlender Werte kann die locf-Methode (least observation carried forward) verwendet werden.

## 11. Datenmanagement

### 11.1. Patientenidentifikationsliste

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst (Screening-Nummer). Die Zuordnung einer Identifikationsnummer erfolgt durch Vergabe einer fortlaufenden Ziffer. Die Liste für die Patientenidentifikationsliste mit dem vollem Patientennamen und der Identifikationsnummer führt der Studienleiter. Diese wird archiviert.

### 11.2. Datenerhebung/Dokumentationsbögen

Die Datenerhebung erfolgt zu o.g. Zeitpunkten, wird vom Prüfarzt kontrolliert und mit Kugelschreiber erhoben.

### 11.3. Datenverarbeitung



Die Datenerfassung erfolgt mit Hilfe der EXCEL-Software. Für die statistische Analyse werden die Daten in SPSS eingelesen.

#### **11.4. Papierbasiertes Datenmanagement**

Die Eingabe der Daten erfolgt durch den Studienleiter. Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgt durch Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks. Nicht plausible oder fehlende Daten können korrigiert bzw. ergänzt werden (Querymanagement). Die Queries/Nachfragen müssen schriftlich erfolgen und werden zusammen mit den Prüfbögen aufbewahrt. Jede Änderung an den Daten, z.B. aufgrund der Einarbeitung von beantworteten Rückfragen, wird über eine automatische Änderungsverfolgung dokumentiert.

Am Studienende wird nach Eingabe aller Eintragungen die Datensammlung abgeschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert.

#### **11.5. Aufbewahrung der Studienunterlagen**

Die Originale aller Studiendokumente werden im für mindestens 10 Jahre nach Erstellung des Abschlussberichtes aufbewahrt.

Originaldaten der Studienpatienten (Krankenakte) werden ebenso 10 Jahre archiviert.

#### **11.6. Datenschutz**

Die Studiendaten sind vor fremdem Zugriff geschützt, werden in einem abgeschlossenen Raum aufbewahrt und nur Mitarbeiter der Studie dürfen auf diese zugreifen. Diese Mitarbeiter sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung durch den Patienten wird geprüft, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten werden unverzüglich gelöscht.

## **12. Ethische Grundlagen**

### **12.1. Votum der Ethikkommission**

Für die vorliegende Studie liegt ein positives Votum der hiesigen zuständigen Ethikkommission vom 14.12.2010 unter dem dortigen Zeichen 130/10 vor. Es ist diesem Prüfplan im Anhang beigelegt. Bei Protokolländerungen wird die Ethikkommission informiert.

### **12.2. Risiko-Nutzenabwägung**

1.) Omalizumab ist eine bereits vielfach auch bei Kindern ab 6 Jahren erprobte Substanz mit gut bekanntem Nebenwirkungsspektrum (vgl. Fachinformation im Anhang, tabellarisch aus EMEA-Stellungnahme zum Xolair (s.u.)). Allerdings kann es selten zu schweren Unverträglichkeitsreaktionen bis zu einem lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock kommen. Um dieses Risiko zu kontrollieren, werden die subcutanen Injektionen unter Überwachungs-Bedingungen, d.h. in der hiesigen poliklinischen Ambulanz, in der im Notfall alle Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, gegeben. Die Patienten werden für 1h post injectionem in der Ambulanz überwacht.

2.) Die geplanten Blutabnahmen und Hautbiopsien sind als minimal-invasiv einzuschätzen. Die bei Hautbiopsien möglichen Nebenwirkungen sind tabellarisch in der Patienteninformation aufgeführt. Für den gesamten Studienablauf ist ein UE-Management nach GCP-Richtlinien implementiert.



3.) Auf der anderen Seite leiden die Patienten oft seit vielen Jahren an einer stark belastenden Erkrankung. Bei CU quält oft die Angst vor einem möglichen Erstickenanfall im Rahmen des Angioödems, ein ständiges Mitführen eines Notfallsets ist nötig. Bei der AD ist es der quälende Juckreiz, der zu Schlafverlust und ständigem Aufkratzen der Haut führen kann. Trotz regelmäßiger Medikamenteneinnahme sind die Symptome nicht in jeder Lebenssituation zu beherrschen. Kortison-Stoßinterventionen sind üblich. Das soziale Leben ist häufig deutlich eingeschränkt, oft führen die Patienten Eliminationsdiäten durch, die die Lebensqualität zusätzlich einschränken.

4.) Die Anwendung von Omalizumab ist eine moderne Therapieoption. Die Daten der Literatur berechtigen zur Erwartung, dass es darunter, zumindest bei einem Teil der Patienten, zu einer vorübergehenden oder gar dauerhaften, signifikanten Besserung der Beschwerden und der Lebensqualität sowie zu einer Reduzierung des Medikamentenverbrauches kommen wird. Insgesamt schätzen wir daher in der Risiko-Nutzenabwägung die Durchführung der Studie für gut vertretbar ein.

### **12.3. Patientenaufklärung und -einwilligung**

Die Patienten werden im Vorfeld über den Studienzweck, das Studiendesign und die erforderlichen Untersuchungen, insbesondere über die Gewebeprobenentnahme, die anonyme statistische Verarbeitung und die angestrebte Publikation der Ergebnisse, sowie die Verschlüsselung persönlicher Daten genau aufgeklärt (siehe beiliegendes Patienten-Informationsblatt).

Jede/r Patient/in erklärt schriftlich seine/ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Dem/der Patienten/in wird genügend Zeit gegeben, um vor Einleitung der Studienmaßnahmen über die Teilnahme zu entscheiden und offene Fragen zu klären.

Ein Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind als Anhang beigefügt.

Die Studienteilnehmer können jederzeit ohne Angabe von Gründen von ihrer Einwilligung zurücktreten. Sie werden mit einem Probandenhonorar von 20,00 € pro Blut- und Hautentnahme entschädigt, auch eine Fahrtkostenerstattung für den öffentlichen Nahverkehr bis 100 km wird offeriert (Fahrkartennachweis nötig).

## **13. Gesetzliche und administrative Regelungen**

### **13.1. GCP**

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis werden berücksichtigt.

### **13.2. Gesetzliche Grundlagen (Arzneimittelgesetz, nationale Regularien)**

Eine Genehmigung bei der zuständigen Bundesbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) wird beantragt und eingeholt.

### **13.3. Patientenversicherung**

Für diese klinische Studie wird ein adäquater Versicherungsschutz über die Stabstelle Recht des Univ.-Klinikum Magdeburg abgeschlossen, und zwar für die Patienten gemäß AMG und für die gesunden Probanden eine Probandenversicherung sowie für beide Gruppen eine Unfallwegeversicherung, letzteres einschließlich Aufenthaltsrisiko.

**13.4. Finanzierung**

Die Studie wird durch Drittmittel der Firma Novartis (Forschungspreis des Antragstellers bei offenem, peer-reviewed Verfahren) gefördert.

**13.5. Abschlussbericht und Publikation**

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein integrierter Bericht von der Studienleitung erstellt. Der Bericht behandelt den wissenschaftlich-klinischen sowie den wissenschaftlichen-experimentellen Teil der Studie mit Darstellung und Beurteilung der erhobenen Daten.

Die Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgt unabhängig von den Ergebnissen der Studie.

**13.6. Einhaltung des Protokolls und Protokolländerungen**

Das Studienprotokoll wird genau eingehalten. Jede vom Prüfer zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder -zeitpunkten wird dokumentiert und begründet.

Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls können nur von der Studienleitung veranlasst und autorisiert werden.

**14. Verzeichnis der Anlagen****14.1. Positives Votum der Ethikkommission****14.2. Muster der Patienten- bzw. Probandeninformation und Einwilligungserklärung****14.3. GCP-Zertifikat des Studienleiters****14.4. Muster des Urtikaria-Aktivitäts-Scores bzw. des Urtikaria-Beschwerdetagebuches****14.5. Muster des SCORADS und des DLQI****14.6. Fachinformation und EMEA-Stellungnahme zu Omalizumab****14.7. Literatur**

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Medizinische Fakultät

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



# Ermittlung der Lebensqualität bei Dermatosen

## DLQI

Dermatologischer Lebensqualitäts Index  
der

Universitätsklinik für Dermatologie und  
Venerologie Magdeburg

zusammengestellt nach:

- Gollnick, Harald; Bonnekoh, Bernd: Psoriasis – Pathogenese, Klinik und Therapie, 1. Auflage, Bremen, Uni-MED, 2001
- Finlay, Khan, Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

## Teil 1

Ziel des Fragebogens ist es, zu ermitteln, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben beeinflusst. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen und kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

	sehr	ziem- lich	ein wenig	über- haupt nicht	trifft nicht zu
1. Wie sehr juckt oder schmerzt Ihre Haut?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wie sehr macht Ihre Hauterkrankung Sie verlegen oder befangen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wie sehr verursacht Ihre Hauterkrankung Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vermeiden Sie es, aufgrund Ihrer Hauterkrankung anderen Leuten die Hand zu geben? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					
5. Wie sehr beeinträchtigt Sie Ihre Hauterkrankung bei der Arbeit, bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wie sehr beeinflusst Sie Ihre Hauterkrankung bei der Wahl Ihrer Kleidung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Wie sehr erschwert Ihre Hauterkrankung sportlich aktiv zu sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Wie sehr beeinflusst Ihre Hauterkrankung den Besuch von Hallen bzw. Freibädern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Wie sehr beeinträchtigt Ihre Hauterkrankung Ihr Sexual- und Liebesleben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Wie sehr beeinträchtigt Ihre Hauterkrankung Ihre persönliche und berufliche Karriere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Wie sehr schränkt Ihre Hauterkrankung Urlaubs- und Reisepläne ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Bringt Ihre Hauterkrankung Sie dazu, mehr zu rauchen oder Alkohol zu trinken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Wie sehr behindert Sie Ihre Hauterkrankung beim Kochen oder Zubereiten von Nahrungsmitteln?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Haben Sie Schwierigkeiten mit der Kopfhauterkrankung, wenn Sie zum Friseur gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Entstehen Ihnen durch Ihre Hauterkrankung zusätzliche Kosten?			<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein
16. Müssen Sie aufgrund Ihrer Hauterkrankung häufiger baden als üblich?			<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein
17. Müssen Sie aufgrund Ihrer Hauterkrankung häufiger Ihre Kleidung wechseln oder mehr waschen als üblich?			<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein

## Teil 2

Eine chronische Hauterkrankung wirkt sich oft auf ganz persönliche Gefühle und Werthaltungen aus. Kreuzen Sie bitte möglichst spontan bei allen Aussagen an, in welchem Ausmaß diese auf Sie zutreffen.

	in sehr starkem Ausmaß	in starkem Ausmaß	in geringem Ausmaß	gar nicht
18. Ich habe Komplexe/Minderwertigkeitsgefühle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ich bin oft niedergeschlagen und traurig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich bin oft wütend, in aggressiver Stimmung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ich bin optimistisch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ich sage mir immer wieder, dass es mir eigentlich gut geht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ich habe mir meine eigene Welt geschaffen, in die ich mich zurückziehe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ich würde alles tun, um die Erkrankung loszuwerden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Dank meinem (jetzigen) Partner geht es mir gut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Ich kann es schon nicht mehr genießen, wenn ich erscheinungsfrei bin, aus Angst vor dem nächsten Schub.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



### Teil 3

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	ja, sehr stark eingeschränkt	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, überhaupt nicht eingeschränkt
<b>anstrengende Tätigkeiten,</b>				
27. z. B. schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben, Ausdauersport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>mittelschwere Tätigkeiten,</b>				
28. z. B. Geschirrspülen, bügeln, Kleinmöbel verschieben, Golf spielen, kegeln, Gartenarbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. <b>einen</b> Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. <b>mehr als 1 Kilometer</b> zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. <b>mehrere Straßenkreuzungen</b> weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. <b>eine Straßenkreuzung</b> weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. alltägliche Tätigkeiten, wie z. B. sich baden bzw. waschen oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick

Universitätsklinikum Magdeburg – A.Ö.R. • Leipziger Straße 44 • 39120 Magdeburg



## Patienten-Information

- Originaler Studientitel:** Der Einfluss Omalizumabs (Xolair®) auf Degranulationschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria
- Erklärender Studientitel:** Der Einfluss Xolairs® auf die Freisetzungsbereitschaft und Zusammensetzung entzündungsbeeinflussender Bläschen aus sogenannten Hautmastzellen und basophilen Blutgranulozyten vor und während der Xolair®-Therapie von Patienten mit chronischer Nesselsucht

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

obwohl es heutzutage eine Vielzahl von wirksamen Behandlungsmöglichkeiten bei zahlreichen Hauterkrankungen gibt, besteht dennoch ein erheblicher Bedarf für die medizinische Forschung, das diesbezügliche Wissen zu erweitern, um für die Zukunft immer bessere Therapieverfahren für Patienten in der Dermatologie verfügbar zu haben. Je mehr die grundlegenden Mechanismen von Erkrankungsprozessen verstanden werden, um so eher können wirksame, nebenwirkungsarme und gut praktikable Behandlungsverfahren entwickelt werden.

Sie leiden an einer schweren chronischen Nesselsucht oder an einer schweren chronischen Atopischen Dermatitis, beides Krankheit mit Beteiligung des Immunsystems, die nicht in allen Einzelheiten verstanden sind, und an deren Aufklärung wir arbeiten. Für diese Erkrankungen zeichnet sich eine neue Behandlungsmöglichkeit ab, die Therapie mit Omalizumab (Handelsname: Xolair®).

Omalizumab ist ein neues Medikament, das in der Therapie des schweren Asthmas bei Erwachsenen seit 2005 und Kindern ab 6 Jahren seit 2009 Verwendung findet. Es ist ein sogenannter Antikörper, der gegen ein körpereigenes Eiweiß, den Abwehrstoff Immunglobulin E (ein vom Körper vor allem bei Parasitenerkrankungen (z.B. Bandwürmern) und bei allergischen Erkrankungen hergestelltes Immuneiweiß), gerichtet ist. Es wird in 2-wöchigen Abständen unter die Haut gespritzt. Bei Ihnen soll Omalizumab außerhalb der üblichen Zulassung eingesetzt werden.

Sowohl bei der chronischen Nesselsucht als auch bei der Atopischen Dermatitis zeichnet sich nach bisheriger Datenlage eine gute Wirksamkeit auf Krankheitsschwere und eine



Verringerung des Medikamentenverbrauchs zumindest bei einer Untergruppe der Patienten ab.

Für unsere Untersuchung „*Der Einfluss Omalizumabs auf Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria*“ benötigen wir, über eine Blutprobe zu den Therapiekontrollen hinaus, an jedem der insgesamt 7 Wiedervorstellungstermine während vier Monaten je 28 ml Blut (4 Röhrchen). An drei Terminen sind 6 mm durchmessende Hautproben vorgesehen, die an einer erkrankten und einer nicht erkrankten Hautstelle vor und nach Therapie in lokaler Betäubung entnommen werden sollen. Für Blut- und Hautproben steht Ihnen ein Honorar von 7 x 20 € zu. Eine Fahrtkostenerstattung (öffentlicher Nahverkehr bis 100km, Fahrkartennachweis nötig) ist vorgesehen. Der genaue Ablaufplan ist diesem Informationsblatt am Ende beigelegt.

In diesem Zusammenhang möchten wir um Ihre Mithilfe bitten.

**Wir benötigen Ihr Einverständnis, die Omalizumab-Therapie durchführen zu dürfen sowie Ihr Einverständnis zur Entnahme dieser 28 ml Blut an den Kontrollterminen und zur Entnahme dieser Hautbiopsien sowie zu den daran durchzuführenden wissenschaftlichen Untersuchungen.**

Mit dem von Ihnen zur Verfügung gestellten Blut und Haut werden bestimmte Zellen und ihre Eigenschaften untersucht, um zur Aufklärung des Krankheitsmechanismus beizutragen.

Außerdem benötigen wir noch bestimmte Informationen von Ihnen, die wir mittels Fragebögen (z.B. Beschwerdentagebuch, Lebensqualitäts-Fragebogen) erhalten.

Die Behandlung mit Omalizumab ist für Sie kostenlos. Über den möglichen Behandlungserfolg hinaus entsteht aus der Teilnahme an dieser Untersuchung kein unmittelbarer Nutzen für Sie, jedoch könnten die Forschungsergebnisse in Zukunft die Behandlungsmethoden verbessern.

Sie können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, von Ihrer Einwilligungserklärung zurücktreten.

#### **Mögliche unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)**

Bei Patienten über 12 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen von Omalizumab (zwischen 1 bis 10 von 100 Patienten) Kopfweg und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schwellungen, Rötung, Schmerz und Juckreiz. In den meisten Fällen waren diese leicht bis mittelschwer. Selten traten auch schwere Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zu einem lebensbedrohlichen allergischen Schock auf (1 bis 10 Behandelte von 10.000). Deshalb wird Ihnen das Medikament auch stets unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind am Ende dieses Dokuments aufgelistet und aus der Gebrauchsanweisung des Präparates ersichtlich, der diesem Informationsblatt beigelegt ist.

Bei einer Blutabnahme kann es theoretisch zu Kreislaufbeschwerden, zu Nachblutungen und Blutergussbildung, Schmerzen, Gefühlsstörungen, selten zu Infektionen der Einstichstelle kommen, die im ungünstigsten Fall auf den gesamten Körper übergreifen können und dann mit systemischen Antibiotika behandelt werden müssten.

Nach einer 6 mm durchmessenden Hautbiopsie kann es zu den gleichen Nebenwirkungen wie bei einer Blutentnahme kommen, allerdings kommt es nur selten zu einer Verletzung größerer Blutgefäße (vgl. Tabelle am Ende des Informationsblattes).

Gerne werden Ihnen im ärztlichen Gespräch weitere Fragen ausführlich beantwortet. Sollten Sie im Studienverlauf den Verdacht haben, dass Sie eine der oben genannten oder am Ende aufgelisteten Nebenwirkungen entwickeln, müssen Sie sich bitte umgehend mit einem der Sie betreuenden Ärzte in Verbindung setzen. Im Notfall steht Ihnen außerhalb der Sprechzeiten der diensthabende Arzt der Hautklinik Magdeburg zur Verfügung (Tel.: 0391-6715259 oder -262).

#### **Sogenannte Vernichtungs-Klausel**

Nach Abschluß der Untersuchungen wird das gewonnene Material (Zellen und anderweitige Produkte) vernichtet.

#### **Datenschutz**

Alle im Rahmen der Studie anfallenden persönlichen Daten über Sie werden nur in anonymisierter Form statistisch verarbeitet und publiziert, d.h. ohne Ihren Namen und ohne Ihre Adresse. Die Belange der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden voll gewahrt.

#### **Versicherung**

Für den Fall, daß Sie durch die o.g. Maßnahmen einen gesundheitlichen Schaden davontragen sollten, ist von unserer Seite eine Versicherung mit Umfang und Bedingungen entsprechend den gesetzlichen Vorschriften (AMG) und eine Wegeunfallversicherung für Sie abgeschlossen. Die Kontaktdaten des Versicherungsunternehmens finden Sie auf der letzten Dokumentseite.

#### **Kommentar**

Bitte lesen Sie sich diese Information in aller Ruhe durch. Ergänzend findet eine persönliche und ausführliche Erklärung der Zusammenhänge durch einen Arzt statt, damit Sie Ihre Fragen stellen können, die selbstverständlich gerne beantwortet werden.

#### **Erklärung**

Mir wurde dieses Informationsblatt einschließlich der Anlagen ausgehändigt, und ich habe es sorgfältig gelesen. Zusätzlich wurde es mir erläutert.

**Anlagen:** Ablaufplan der Studie, Tabelle möglicher Nebenwirkungen, Gebrauchsanweisung Xolair

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r Patienten/in

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes

#### **Anlagen**

Ablaufplan der Studie:

--



	Omalizumab	PE	BE	AS	Arztbesuch
Woche -6: Patientenscreening					
Woche -4			x	x	x
Woche 0	x	xxx	x	x	x
erster Effekt		xx(x)	x	x	x
Woche 4	x		x	x	x
Woche 8	x		x	x	x
Woche 12	x		x	x	x
Woche 16		x	x	x	x

· Ceterizin 10 mg bis 1-1-1 erlaubt, Notfallset bei Bedarf

PE: Probeentnahme Haut; BE: Blutentnahme; AS: Klinischer Aktivitäts-Score, DLQI; Arztbesuch: Überprüfung auf mögliche unerwünschte Wirkungen, Erhebung der Vitalparamet

Tabelle möglicher Nebenwirkungen Omalizumabs:

<b>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Nicht bekannt	Idiopathische schwere Thrombozytopenie
<b>• Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen*
Gelegentlich	Synkope, Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Allergischer Bronchospasmus, Husten
Selten	Larynxödem
Nicht bekannt	Allergische granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom)
<b>• Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Schmerzen im Oberbauch**
Gelegentlich	Dyspeptische Anzeichen und Symptome, Diarrhö, Übelkeit
<b>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Photosensibilität, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus
Selten	Angioödem
Nicht bekannt	Haarausfall
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschwellung
<b>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Pharyngitis
Selten	Parasitäre Infektion
<b>• Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Orthostasesyndrom, Flush
<b>• Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	häufig Fieber**
Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Erythem, Schmerzen, Pruritus
Gelegentlich	Grippeähnliches Krankheitsbild, Anschwellen der Arme, Gewichtszunahme, Müdigkeit
<b>• Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Anaphylaktische Reaktion, andere schwerwiegende allergische Zustände
Nicht bekannt	Serumkrankheit, eventuell mit Fieber und Lymphadenopathie

\* Sehr häufig bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

\*\* Bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100, gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000, selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000, sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000, nicht bekannt: Häufigkeit gering, auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar  
Quelle: EMEA-Bericht zu Omalizumab

([http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000806/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000806/WC500057298.pdf))

Tabelle möglicher Nebenwirkungen einer Hautprobenentnahme (Häufigkeit in Prozent):

Blut-Erguss (< 20%)	Hautverfärbung (< 1%)
Wundheilungsstörung (< 1%)	Allergie gegen Betäubungsmittel (< 1%)
Entzündung (< 1%)	Allergische und/oder toxische Kontakt-
Infektion (< 1%)	Reaktion auf Desinfektionsmittel bzw.
Nahtdehiszenz (< 1%)	Verbandsmaterial/Pflaster (< 1%)
Nachblutung (< 1%)	Nervenverletzung (< 0,1%)
Verstärkte Narbenbildung (< 1%)	Gefühlsstörung (< 0,1%)
Verziehung der Haut (< 1%)	

Kontakt Daten des Versicherungsunternehmens:

Ecclesia Versicherungsdienst GmbH

Klingenbergstraße 4  
32758 DetmoldTelefon 05231 / 603-0  
Telefax 05231/ 603-197E-Mail: [info@ecclesia.de](mailto:info@ecclesia.de)

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick

Universitätsklinikum Magdeburg – A.ö.R. • Leipziger Straße 44 • 39120 Magdeburg



## Probanden-Information

Originaler Studientitel: Der Einfluss Omalizumabs (Xolair®) auf Degranulationschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria

Erklärender Studientitel: Der Einfluss: Xolairs auf die Freisetzungsbereitschaft und Zusammensetzung entzündungsbeeinflussender Bläschen aus sogenannten Hautmastzellen und basophilen Blutgranulozyten vor und während der Xolair-Therapie von Patienten mit chronischer Nesselsucht

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

obwohl es heutzutage eine Vielzahl von wirksamen Behandlungsmöglichkeiten bei zahlreichen Hauterkrankungen gibt, besteht dennoch ein erheblicher Bedarf für die medizinische Forschung, das diesbezügliche Wissen zu erweitern, um für die Zukunft immer bessere Therapieverfahren für Patienten in der Dermatologie verfügbar zu haben. Je mehr die grundlegenden Mechanismen von Erkrankungsprozessen verstanden werden, um so eher können wirksame, nebenwirkungsarme und gut praktikable Behandlungsverfahren entwickelt werden.

Die schwere chronische Nesselsucht und die schwere chronische Atopischen Dermatitis, beides Krankheit mit Beteiligung des Immunsystems, sind nicht in allen Einzelheiten verstanden. Für diese Erkrankungen zeichnet sich eine neue Behandlungsmöglichkeit ab, die Therapie mit Omalizumab (Handelsname: Xolair®).

Für unsere Untersuchung „Der Einfluss Omalizumabs auf Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria“ benötigen wir eine Blutprobe (28 ml, 4 Röhrchen) und eine 6 mm durchmessende Hautprobe. Dafür ist ein Probandenhonorar von 20,00 € vorgesehen.

**Wir benötigen Ihr Einverständnis zur Entnahme dieser 28 ml Blut und zur Entnahme dieser 6 mm durchmessenden Hautbiopsie sowie zu den daran durchzuführenden wissenschaftlichen Untersuchungen.**

Mit dem von Ihnen zur Verfügung gestellten Blut und Haut werden bestimmte Zellen und ihre Eigenschaften untersucht, um zur Aufklärung des Krankheitsmechanismus beizutragen.

Sie können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, von Ihrer Einwilligungserklärung zurücktreten.



### Mögliche unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)

Bei einer Blutabnahme kann es theoretisch zu Kreislaufbeschwerden, zu Nachblutungen und Blutergussbildung, Schmerzen, Gefühlsstörungen, selten zu Infektionen der Einstichstelle kommen, die im ungünstigsten Fall auf den gesamten Körper übergreifen können und dann mit systemischen Antibiotika behandelt werden müssten.

Nach einer 6mm durchmessenden Hautbiopsie kann es zu den gleichen Nebenwirkungen wie bei einer Blutentnahme kommen, allerdings kommt es nur selten zu einer Verletzung größerer Blutgefäße.

Tabelle möglicher Nebenwirkungen einer Hautprobenentnahme (Häufigkeit in Prozent):

Blut-Erguss (< 20%)	Hautverfärbung (< 1%)
Wundheilungsstörung (< 1%)	Allergie gegen Betäubungsmittel (< 1%)
Entzündung (< 1%)	Allergische und/oder toxische Kontakt-Reaktion auf Desinfektionsmittel bzw. Verbandsmaterial/Pflaster (< 1%)
Infektion (< 1%)	
Nahtdehiszenz (< 1%)	Nervenverletzung (< 0,1%)
Nachblutung (< 1%)	Gefühlsstörung (< 0,1%)
Verstärkte Narbenbildung (< 1%)	
Verziehung der Haut (< 1%)	

Gerne werden Ihnen im ärztlichen Gespräch weitere Fragen ausführlich beantwortet. Sollten Sie im Studienverlauf den Verdacht haben, dass Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen entwickeln, müssen Sie sich bitte umgehend mit einem der Sie betreuenden Ärzte in Verbindung setzen. Im Notfall steht Ihnen außerhalb der Sprechzeiten der diensthabende Arzt der Hautklinik Magdeburg zur Verfügung (Tel.: 0391-6715259 oder -262).

### Sogenannte Vernichtungs-Klausel

Nach Abschluß der Untersuchungen wird das gewonnene Material (Zellen und anderweitige Produkte) vernichtet.

### Datenschutz

Alle im Rahmen der Studie anfallenden persönlichen Daten über Sie werden nur in anonymisierter Form statistisch verarbeitet und publiziert, d.h. ohne Ihren Namen und ohne Ihre Adresse. Die Belange der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden voll gewahrt.

### Versicherung

Für den Fall, daß Sie durch die o.g. Maßnahmen einen gesundheitlichen Schaden davontragen sollten, ist von unserer Seite eine Haftpflicht-Versicherung mit Umfang und Bedingungen entsprechend den gesetzlichen Vorschriften (AMG) und eine Wegeunfallversicherung für Sie abgeschlossen. Die Kontaktdaten des Versicherungsunternehmens finden Sie auf der letzten Dokumentseite.



### Kommentar

Bitte lesen Sie sich diese Information in aller Ruhe durch. Ergänzend findet eine persönliche und ausführliche Erklärung der Zusammenhänge durch einen Arzt statt, damit Sie Ihre Fragen stellen können, die selbstverständlich gerne beantwortet werden.

### Erklärung

Mir wurde dieses Informationsblatt einschließlich der Anlagen ausgehändigt, und ich habe es sorgfältig gelesen. Zusätzlich wurde es mir erläutert.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r Probandin/en

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes

### Kontaktdaten des Versicherungsunternehmens:

Ecclesia Versicherungsdienst GmbH

Klingenbergstraße 4  
32758 Detmold

Telefon 05231 / 603-0  
Telefax 05231/ 603-197

E-Mail: [info@ecclesia.de](mailto:info@ecclesia.de)

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

## Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick

Universitätsklinikum Magdeburg – A.ö.R. • Leipziger Straße 44 • 39120 Magdeburg

### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Studientitel: Der Einfluss Omalizumabs auf Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria



- Entnahme jeweils einer Blutproben (28 ml) im Rahmen der Kontrolltermine zu wissenschaftlichen Untersuchungszwecken

Ich habe das Informationsblatt sorgfältig durchgelesen und verstanden und wurde über die Studie aufgeklärt. Weitere Fragen hierzu habe ich nicht bzw. wurden mit dem zuständigen Arzt erörtert.

Durch meine Unterschrift erkläre ich mein freiwilliges Einverständnis zur Verfügungstellung der zusätzlichen Blutprobe (je 28 ml) an den sieben Kontrollterminen und der erforderlichen Daten.

Eine Kopie des Informationsblattes und dieser Einwilligungserklärung wurde mir ausgehändigt.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r Patienten/in

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

## Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick

Universitätsklinikum Magdeburg – A.Ö.R. • Leipziger Straße 44 • 39120 Magdeburg

### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Studientitel: Der Einfluss Omalizumabs auf Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria



- Entnahme einer Hautprobe (6 mm Durchmesser) zu wissenschaftlichen Untersuchungszwecken

Ich habe das Informationsblatt sorgfältig durchgelesen und verstanden und wurde über die Studie aufgeklärt. Weitere Fragen hierzu habe ich nicht bzw. wurden mit dem zuständigen Arzt erörtert.

Durch meine Unterschrift erkläre ich mein freiwilliges Einverständnis zur Verfügungstellung der Hautprobe und der erforderlichen Daten.

Eine Kopie des Informationsblattes und dieser Einwilligungserklärung wurde mir ausgehändigt.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r Patienten/in

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes

# OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

## Ethik-Kommission

der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Magdeburg AöR  
Vorsitzender Univ.-Prof. Dr. med. C. Hübner

Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. Gollnick, Prof. Dr. Bonnekoh, Dr. Ambach  
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
Universitätsklinikum Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Telefon

Fax

eMail

Datum

14.12.2010

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Gollnick, sehr geehrter Herr Prof. Dr. Bonnekoh  
sehr geehrter Herr Dr. Ambach

die Studie 130/10 (unser Zeichen)

EudraCT-Nr.: 2010-022864-12

Protokoll-Nr.: OmaGranUrt

Titel: Der Einfluss Omalizumabs (Xolair) auf Degranulationsschwelle  
und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen  
und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der  
Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria

Sponsor: Investigator Initiated Study

LKP: Prof. Dr. med. Gollnick, Universitätsklinik für Dermatologie und  
Venerologie, Universitätsklinikum Magdeburg

Erstellt am 15. September 2010

Für die Unterfertigung in unserer Geschäftsstelle am 14.12.2010

Freigeberung auf Veranlassung der Unterlagen vom 14.12.2010

Schlussung des Minoritätsstudie für der niedrigen Ethik-Kommission 04.12.2010

erhält nach ethischer Prüfung und Diskussion der Unterlagen ein

### Positives Votum

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist zuständig für die o.g. Minoritätsstudie. Die Unterlagen wurden im Umlaufverfahren von den Kommissionsmitgliedern geprüft, beurteilt und gemeinsam mit einem Vertreter des Leiters der klinischen Prüfung in der 12. Sitzung der Ethik-Kommission 2010 mündlich diskutiert.



Eine Liste der Mitglieder der Ethik-Kommission des Leiters der Klinischen Prüfung findet sich im Anhang 1.

Eine Liste der beteiligten Prüfärzte findet sich im Anhang 2.

Das Volum umfasst die im Anhang 3 erwähnten Unterlagen.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinische Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.B.R. ist unter Beachtung entsprechender internationaler (ICH-GCP) und nationaler Richtlinien (AMG-GCP-V, MPG-MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 4 Abs. 4 Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - in der gültigen Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043 R) und § 52 Strahlenschutzverordnung (EK-046 S) sowie beim Office for Human Research Protections reg. no. IRB00006099 Rockville MD U.S.A.

Die Ethik-Kommission gibt weiterhin folgende allgemeine Hinweise:

1. Eine Änderung der lokalen Prüfstelle ist der hiesigen Ethik-Kommission, Erweiterungen von Prüfstellen der hiesigen Ethik-Kommission und der jeweils lokal zuständigen Ethik-Kommission mitzuteilen.
2. Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u.a. Prüfplanänderungen, relevante Zwischenfallereignisse, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Jahresbericht, Abschlussbericht) sind der hiesigen Ethik-Kommission, bei Erweiterung der Prüfstellen den jeweils zuständigen Ethik-Kommissionen mit Ausführungen zu Änderungen der Schaden-Nutzen-Relation vorzulegen.  
Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Ausnandigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.  
Ein Monitoring personenbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.
3. Die Verantwortlichkeit des jeweils behandelnden Arztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huß  
Vorsitzende der Ethik-Kommission

Anhang 1 - 3



Anhang 1. (betr. EUnraCT- Nr.: 2010-022864-12)

Liste der Mitglieder der Ethik-Kommission, die die Studie beraten und bewertend beurteilt haben:

Herr Prof. Dr. Huth, Medizinische Fakultät, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie (Vorsitzender)

Herr Prof. Dr. Barnert, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Pädiater

Frau Prof. Dr. Brinkschulte, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin

Herr Prof. Dr.-Ing. Findeisen, Fakultät für Elektrotechnik und Informations-technik, Institut für Automatisierungstechnik

Herr Prof. Dr. Fischer, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Hamatologie und Onkologie

Frau Assessorin Klanten, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht

Herr OA Dr. Kuchheuser, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin

Herr Prof. Dr. Lauter, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Biometrischer Mathematiker

Herr Prof. Dr. Lohmann, Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs-wissenschaften, Institut für Philosophie

Herr Prof. Dr. Meyer, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe

Geschäftsführer der Ethik-Kommission:

Dr. med. Norbert Beck

Anhang 2. betr. EudraCT-Nr.: 2010-022864-12)

Beteiligte Ethik-Kommission

- Ethik-Kommission der Otto-von-Guercke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg

Eine Zustimmung erfolgte für folgende Prüfarzte Hauptprüfer Prüfzentren:

Prüfarzt: Herr Prof. Dr. med. Bernd Borchers, Universitätsklinik für Infektionskrankheiten  
Hauptprüfer: Herr Dr. med. Andreas Ansbach  
Prüfzentren: Herr Prof. Dr. med. Harald G. Hübner  
Prüfzentren: Herr Prof. Dr. med. Bernd Borchers

Anhang 3. betr. EudraCT-Nr.: 2010-022864-12.

Die Beratung zugrunde gelegte Dokumente

Vorher verwendete Unterlagen

- Anschrift vom 20.09.10
- Ethiktrüg vom 20.09.10
- Patienten-Information
- Gebrauchsinformation Xoair® 50 mg
- Einverständniserklärung
- Probanden-Information
- Einverständniserklärung
- EudraCT-Übermittlung vom 10.09.2010
- Überbuchung bei Uniklinik
- Fachinformation Xoair® 50 mg Pulver und Lösungsmittel
- Zusammenfassung EPAR summary for the public

Für die Diskussion eingelegte Unterlagen

- Schreiben Dr. Ansbach vom 21.11.2010
- Auflistung der Änderungen gemäß Diskussion vor der Ethik-Kommission
- Ethiktrüg, Patienteninformationen (Patienten Blatt Nr. 1, Patienten Blatt Nr. 2, Patienten Blatt Nr. 3, Patienten Blatt Nr. 4), Probandeninformation (Probanden Blatt Nr. 1, Probanden Blatt Nr. 2, Probanden Blatt Nr. 3)

#### **15.1.2 Muster des CRF**

### **15.1.3 Muster von Patienteninformation und –einwilligung, EK-Votum**

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.  
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick  
EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12



**CASE REPORT FORM (Subject booklet)**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Der Einfluss Omalizumabs (Xolair®) auf die Degranulationsschwelle und Zusammensetzung intrazellulärer Granula von Hautmastzellen und peripheren basophilen Granulozyten vor und während der Omalizumab-Therapie von Patienten mit chronischer Urtikaria**  
(Effect of Omalizumab on the threshold of degranulation and the composition of intracellular granules in skin mast cells and peripheral basophilic granulocytes before and during omalizumab therapy of patients with chronic urticaria)

**NAME OF INVESTIGATOR: DR. MED. ANDREAS AMBACH**

**NAME OF SUB-INVESTIGATORS: PROF. DR. MED. H. GOLLNICK, PROF. DR. MED. B. BONNEKOH**

**RECRUITING SITE:** Clinic for Dermatology and Venereology, Otto-von-Guericke-university Magdeburg

**RECRUITING PHYSISIAN:** Dr. med. Andreas Ambach

**STUDY MONITOR:** N.N.

---

*This document is property of the CLINIC OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY  
of the Otto-von-Guericke-University Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 MAGDEBURG, GERMANY  
It should not be disclosed to any third party, by any means, even in parts,  
without the previous written agreement of the proprietor*





EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

SCREENING VISIT, week -6

CHECKLIST

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

To do:

Done?

- Explain the study in detail

Patient information sheet received?

YES ☐

NO ☐

Insurance policy received?

YES ☐

NO ☐

- Document patient characteristics

Date of birth:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (DD/MM/YYYY)

Bodyweight:

\_\_\_ kg

Size:

\_\_\_ cm

Gender:

female ☐

male ☐

Stamp

Signature physician \_\_\_\_\_

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

**Treatment phase**  
**Baseline Visit (= Visit 1), week -4**  
**CHECKLIST**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

**VISIT DATE**

(DD/MM/YYYY)

**To do:**

**Done?**

- All questions of the patient answered and informed consent signed?

YES ☐

NO ☐

- Check in- and exclusion criteria?

In - and exclusion criteria fulfilled?

YES ☐

NO ☐

- Document relevant medical history / previous treatment

YES ☐

NO ☐

- Will the subject be enrolled in the study?

YES ☐

NO ☐

If NO, specify the reason:

a) Inclusion criteria (specify as follows):

☐
☐

b) Exclusion criteria

☐
☐

c) Subject's request (other than medical conditions, Consent withdrawn, subject moved, schedule conflict)

☐
☐

- Diary explained and given to patient?

YES ☐

NO ☐

- Medication changed to Cetirizin?

YES ☐

NO ☐

- Clinical activity-Score?

YES ☐

NO ☐

- DLQI?

YES ☐

NO ☐

- Vital signs?

YES ☐

NO ☐

- Blood taken: clinical chemistry?

YES ☐

NO ☐

- Blood taken: assays for degranulation?

YES ☐

NO ☐



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12  Treatment phase Baseline Visit, week -4  <b>IN-/EXCLUSION CRITERIA</b>	<b>SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:</b> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px 0;"></div>
	VISIT DATE _____ (DD/MM/YYYY)

INCLUSION CRITERIA	fulfilled?
persistierende oder intermittierende Symptome einer chronischen Urtikaria und/oder Angioödem für mindestens 6 Wochen, refraktär zur Behandlungsstufe 3 der internationalen CU-Leitlinie	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
persistierende Symptome einer AD mit/ohne allergischem/s Asthma trotz topischer Therapie mit Steroiden der Wirkstoffklasse zwei und systemischer Therapie mit Antihistaminika	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Alter > 18 Jahre	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Der/die Patient/in ist fähig, die Studie zu verstehen, sein/ihr Einverständnis zu geben und steht für die Studiendauer zur Verfügung	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Schriftliches Einverständnis nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung wird gegeben	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

EXCLUSION CRITERIA	fulfilled?
Überempfindlichkeit gegenüber Omalizumab oder einem der Inhaltsstoffe Xolairs	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Xolair-Therapie in Anamnese	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Immunsuppressive Medikation 4 Wochen vor Studienbeginn	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Akute Asthmaexazerbationen, akute Bronchospasmen, Status asthmaticus	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Alter < 18 Jahre	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Schwangerschaft	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Zuverlässige Kontrazeption	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Schwere andere Erkrankungen: z.B. HIV, chronische Hepatitis B/C, schwere Autoimmunerkrankungen oder mit bereits bestehender schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Non-Compliance und/oder Unfähigkeit, die im Studienzusammenhang notwendigen Informationen zu verstehen.	YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Baseline Visit, week -4

**RELEVANT MEDICAL HISTORY**

(Relevant or ongoing conditions, or major/illness/operations)

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

☐ NONE

DESCRIPTION	START DATE (approx.)	STOP DATE
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing
	(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> Ongoing

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**

 Universitätsklinik für Dermatologie und  
 Venerologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Baseline Visit, week -4

PREVIOUS THERAPY for actual indication

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

☐ NONE

THERAPY NAME <small>(for commercial products, trade name alone is acceptable)</small>	DOSAGE REGIME <small>(unit strength, frequency, period, total dose)</small>	ROUTE <small>(number of unit, pharmaceutical form)</small>	START DATE	STOP DATE	INDICATION FOR USE
Example AUGMENTAN	500 mg 3T ABS 1-1-1	PO	25/10/2010 (DD/MM/YYYY)	08/11/2010 (DD/MM/YYYY)	SINUSITIS
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	



**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
Baseline Visit, week -4

**CLINICAL SCORE, DLQI, VITAL SIGNS**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

- Clinical Score:

Urticaria-Activity-Score (UAS):

SCORAD:

- DLQI:

- Vital signs:

RR: \_\_/ \_\_

Pulse rate: \_\_/ min

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.****Universitätsklinik für Dermatologie und  
Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Baseline Visit, week -4

**BLOOD, CLNICAL CHEMISTRY (SI-UNITS)****SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

## Complete blood count

Leucocytes:	--	Gpt/l
Lymphocytes:	--	%
Monocytes:	--	%
Granulocytes:	--	%
Neutrophils:	--	%
Eosinophils:	--	%
Basophils:	--	%

Creatinin: --

Urea: --

Potassium: --

Sodium: --

Chloride: --

ASAT: --

ALAT: --

gamma-GT: --

ESR: --

CRP: --

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Baseline Visit, week -4

**BLOOD, ASSAYS FOR DEGRANULATION**

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**IN VITRO-ASSAYS**

Percentage of CCR3+ small leucocytes (= basophils) among all leucocytes: --

CD63+ percentage of CCR3+ small leucocytes (= activated basophils) --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Anti-IgE-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

further stimulatory agents will be explored and analysed in detail in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file. | |

Percentage of CD8 high+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of CD8 high+ Perforin+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of Perforin+ lymphocytes among CD8 high+ lymphocytes: --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Lymphocyte typing \* | |

IgE/IgE-receptor profile\* | |

= analysis will be completed later in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file.

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit 2, week 0

**CHECKLIST**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**To do:**

- Previous diary back from patient?
- New/next diary given to patient?
- Update concomitant medication?
- Any symptoms of CU / AD?

**If NO, discontinue the study!**  
 (Please complete EoS-Form)

- Any unwanted adverse events and/or SAE?

**If YES, fill in the appropriate form**

- Clinical activity-Score?
- DLQI?
- Vital signs?
- Blood taken: clinical chemistry?
- Blood taken: assays for degranulation?
- Skin samples taken?
- Omalizumab given?

**Done?**

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐



**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 2, week 0

CLINICAL SCORE, DLQI, VITAL SIGNS

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

- Clinical Score:

Urticaria-Activity-Score (UAS): \_\_

SCORAD: --

DLQI? --

- Vital signs:

Blood pressure: \_\_/ \_\_

pulse rate: \_\_/ min

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 2, week 0

BLOOD, CLINICAL CHEMISTRY (SI-UNITS)

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Complete blood count

Leucocytes:  
Lymphocytes:  
Monocytes:  
Granulocytes:  
Neutrophils:  
Eosinophils:  
Basophils:

Creatinin:

Urea:

Electrolytes:

ASAT:

ALAT:

gamma-GT:

ESR:

CRP:

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 2, week 0

**BLOOD, ASSAYS FOR DEGRANULATION**

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**IN VITRO-ASSAYS**

Percentage of CCR3+ small leucocytes (= basophils) among all leucocytes: --

CD63+ percentage of CCR3+ small leucocytes (= activated basophils) --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Anti-IgE-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

further stimulatory agents will be explored and analysed in detail in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file. ☐

Percentage of CD8 high+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of CD8 high+ Perforin+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of Perforin+ lymphocytes among CD8 high+ lymphocytes: --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Lymphocyte typing done\* ☐

IgE/IgE-receptor profile characterized\* ☐

\* = analysis will be completed later in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file.

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 2, week 0

**SKIN SAMPELING**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Location?

Biopsy # 1

\_\_\_\_\_

Biopsy # 2

\_\_\_\_\_

Biopsy # 3

\_\_\_\_\_

• Material for immunohistology asservated\*

YES ☐

NO ☐

Number of IgE bearing cells per mm<sup>2</sup> skin:

---

Number of mast cells per mm<sup>2</sup> skin

---

Number of IgE-receptor-1 positive cells per mm<sup>2</sup> skin

---

Commentary to investigator: Who removes the suture?



\* material will be analysed later for additional scientific information

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit "first effect"

**CHECKLIST**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**To do:**

**Done?**

- Previous diary back from patient?
- New/next diary given to patient?
- Update concomitant medication?
- Any unwanted adverse events and/or SAE?

- |                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

**If YES, fill in the appropriate form**

- Clinical activity-Score?
- DLQI?
- Vital signs?
- Blood taken: clinical chemistry?
- Blood taken: assays for degranulation?
- Skin samples taken?

- |                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit "first effect"

**CLINICAL SCORE, DLQI, VITAL SIGNS**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

- Clinical Score:

Urticaria-Activity-Score (UAS): \_\_

SCORAD: \_\_

DLQI? \_\_

- Vital signs:

Blood pressure: \_\_/ \_\_

Pulse rate: \_\_/ min

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
Visit "first effect"

**BLOOD, CLINICAL CHEMISTRY (SI-UNITS)**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Complete blood count

Leucocytes:  
Lymphocytes:  
Monocytes:  
Granulocytes:  
Neutrophils:  
Eosinophils:  
Basophils:

Creatinin:

Urea:

Electrolytes:

ASAT:

ALAT:

gamma-GT:

ESR:

CRP:

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit "first effect"

**BLOOD, ASSAYS FOR DEGRANULATION**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**IN VITRO-ASSAYS**

Percentage of CCR3+ small leucocytes (= basophils) among all leucocytes: --

CD63+ percentage of CCR3+ small leucocytes (= activated basophils) --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Anti-IgE-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

further stimulatory agents will be explored and analysed in detail in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file. ☐

Percentage of CD8 high+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of CD8 high+ Perforin+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of Perforin+ lymphocytes among CD8 high+ lymphocytes: --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Lymphocyte typing \* ☐

IgE/IgE-receptor profile\* ☐

\* = analysis will be completed later in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file.



**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit "first effect"

SKIN SAMPELING

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Location?

Biopsy # 1

\_\_\_\_\_

Biopsy # 2

\_\_\_\_\_

(Biopsy # 3

\_\_\_\_\_)

• Material for immunohistology asservated\*

YES ☐

NO ☐

Number of IgE bearing cells per mm<sup>2</sup> skin:

---

Number of mast cells per mm<sup>2</sup> skin

---

Number of IgE-receptor-1 positive cells per mm<sup>2</sup> skin

---

Commentary to investigator: Who removes the suture?

\* Material will be analysed later for additional scientific information

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit 3, week 4

**CHECKLIST**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**To do:**

- Previous diary back from patient?
- New/next diary given to patient?
- Update concomitant medication?
- Any unwanted adverse events and/or SAE?

**If YES, fill in the appropriate form**

- Clinical activity-Score?
- DLQI?
- Vital signs?
- Blood taken: clinical chemistry?
- Blood taken: assays for degranulation?
- Omalizumab given?

**Done?**

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

YES ☐ NO ☐

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 3, week 4

CLINICAL SCORE, DLQI, VITAL SIGNS

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

- Clinical Score:

Urticaria-Activity-Score (UAS): \_\_

SCORAD: --

DLQI? --

- Vital signs:

Blood pressure: \_\_/ \_\_

pulse rate: \_\_/ min

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 3, week 4

**BLOOD, CLINICAL CHEMISTRY (SI-UNITS)**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Complete blood count

Leucocytes:

Lymphocytes:

Monocytes:

Granulocytes:

Neutrophils:

Eosinophils:

Basophils:

Creatinin:

Urea:

Electrolytes:

ASAT:

ALAT:

gamma-GT:

ESR:

CRP:

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 3, week 4

**BLOOD, ASSAYS FOR DEGRANULATION**

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**IN VITRO-ASSAYS**

Percentage of CCR3+ small leucocytes (= basophils) among all leucocytes: --

CD63+ percentage of CCR3+ small leucocytes (= activated basophils) --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Anti-IgE-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

further stimulatory agents will be explored and analysed in detail in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file. ☐

Percentage of CD8 high+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of CD8 high+ Perforin+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of Perforin+ lymphocytes among CD8 high+ lymphocytes: --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Lymphocyte typing \* ☐

IgE/IgE-receptor profile\* ☐

\* = analysis will be completed later in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file.





EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit 4, week 8

CHECKLIST

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

To do:

Done?

- Previous diary back from patient?
- New/next diary given to patient?
- Update concomitant medication?
- Any unwanted adverse events and/or SAE?

YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

If YES, fill in the appropriate form

- Clinical activity-Score?
- DLQI?
- Vital signs?
- Blood taken: clinical chemistry?
- Blood taken: assays for degranulation?
- Omalizumab given?

YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit 4, week 8

CLINICAL SCORE, DLQI, VITAL SIGNS

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

• Clinical Score:

Urticaria-Activity-Score (UAS): \_\_

SCORAD: --

DLQI? --

• Vital signs:

Blood pressure: \_\_/ \_\_

pulse rate: \_\_/ min

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 4, week 8

**BLOOD, CLNICAL CHEMISTRY (SI-UNITS)**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Complete blood count

Leucocytes:

Lymphocytes:

Monocytes:

Granulocytes:

Neutrophils:

Eosinophils:

Basophils:

Creatinin:

Urea:

Electrolytes:

ASAT:

ALAT:

gamma-GT:

ESR:

CRP:

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 4, week 8

**BLOOD, ASSAYS FOR DEGRANULATION**

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**IN VITRO-ASSAYS**

Percentage of CCR3+ small leucocytes (= basophils) among all leucocytes: --

CD63+ percentage of CCR3+ small leucocytes (= activated basophils) --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Anti-IgE-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

further stimulatory agents will be explored and analysed in detail in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file. ☐

Percentage of CD8 high+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of CD8 high+ Perforin+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of Perforin+ lymphocytes among CD8 high+ lymphocytes: --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Lymphocyte typing \* ☐

IgE/IgE-receptor profile\* ☐

\* = analysis will be completed later in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file.

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase

Visit 5, week 12

**CHECKLIST**

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**To do:**

- Previous diary back from patient?
- New/next diary given to patient?
- Update concomitant medication?
- Any unwanted adverse events and/or SAE?

If YES, fill in the appropriate form

- Clinical activity-Score?
- DLQI?
- Vital signs?
- Blood taken: clinical chemistry?
- Blood taken: assays for degranulation?
- Omalizumab given?

**Done?**

- |                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| YES <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |



UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.  
 Universitätsklinik für Dermatologie und  
 Venerologie  
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit 5, week 12

CLINICAL SCORE, DLQI, VITAL SIGNS

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

- Clinical Score:

Urticaria-Activity-Score (UAS): \_\_

SCORAD: --

DLQI? --

- Vital signs:

Blood pressure: \_\_ / \_\_

pulse rate: \_\_ / min

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.  
Universitätsklinik für Dermatologie und  
Venerologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
Visit 5, week 12

BLOOD, CLNICAL CHEMISTRY (SI-UNITS)

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Complete blood count

Leucocytes:  
Lymphocytes:  
Monocytes:  
Granulocytes:  
Neutrophils:  
Eosinophils:  
Basophils:

Creatinin:

Urea:

Electrolytes:

ASAT:

ALAT:

gamma-GT:

ESR:

CRP:

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.  
 Universitätsklinik für Dermatologie und  
 Venerologie  
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Treatment phase  
 Visit 5, week 12

BLOOD, ASSAYS FOR DEGRANULATION

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

### IN VITRO-ASSAYS

Percentage of CCR3+ small leucocytes (= basophils) among all leucocytes: --

CD63+ percentage of CCR3+ small leucocytes (= activated basophils) --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Anti-IgE-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

further stimulatory agents will be explored and analysed in detail in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file. ☐

Percentage of CD8 high+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of CD8 high+ Perforin+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of Perforin+ lymphocytes among CD8 high+ lymphocytes: --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Lymphocyte typing \* ☐

IgE/IgE-receptor profile \* ☐

\* = analysis will be completed later in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file.

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Post-treatment phase

Visit 6 (last / follow up visit), week 16

**CHECKLIST**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**To do:**

**Done?**

- Previous diary back from patient?
- New/next diary given to patient?
- Update concomitant medication?
- Any unwanted adverse events and/or SAE?

YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

If YES, fill in the appropriate form

- Clinical activity-Score?
- DLQI?
- Vital signs?
- Blood taken: clinical chemistry?
- Blood taken: assays for degranulation?
- Skin samples taken?

YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Post-treatment phase

Visit 6, week 16

**CLINICAL SCORE, DLQI, VITAL SIGNS**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

• Clinical Score:

Urticaria-Activity-Score (UAS): \_\_

SCORAD: --

DLQI? --

• Vital signs:

Blood pressure: \_\_/ \_\_

pulse rate: \_\_/ min



**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Post-treatment phase

Visit 6, week 16

**BLOOD, ASSAYS FOR DEGRANULATION**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

**IN VITRO-ASSAYS**

Percentage of CCR3+ small leucocytes (= basophils) among all leucocytes: --

CD63+ percentage of CCR3+ small leucocytes (= activated basophils) --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Anti-IgE-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

further stimulatory agents will be explored and analysed in detail in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file. ☐

Percentage of CD8 high+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of CD8 high+ Perforin+ lymphocytes among all lymphocytes: --

Percentage of Perforin+ lymphocytes among CD8 high+ lymphocytes: --

w/o stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Ionomycin / PMA-stimulation

time point 0 min: --

time point 15 min: --

time point 45 min: --

Lymphocyte typing \* ☐

IgE/IgE-receptor profile\* ☐

\* = analysis will be completed later in case of changes during therapy, data will be documented in the Lab-data file.

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

Post-treatment phase

Visit 6, week 16

**SKIN SAMPELING**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Location?

Biopsy # 1

\_\_\_\_\_

• Material for immunohistology asservated\*

YES ☐

NO ☐

Number of IgE bearing cells per mm<sup>2</sup> skin:

---

Number of mast cells per mm<sup>2</sup> skin

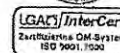
---

Number of IgE-receptor-1 positive cells per mm<sup>2</sup> skin

---

Commentary to investigator: Who removes the suture?

\* material will be analysed later for additional scientific information



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

**CONCOMITANT MEDICATION**

(Relevant or ongoing conditions, or major/illness/operations)

**SUBJECT II INDICATION NUMBER:**

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

**VISIT DATE**

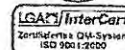
(DD/MM/YYYY)


Record any changes in concomitant therapy

Record any change in patient's health / adverse events that occurred since the last visit on the Adverse Event Form.  
 In the event of premature termination of the study treatment, whatever the reason, complete the EoS Form

☐ **NONE**

NAME OF MEDICATION (for commercial products, trade name alone is acceptable)	DOSAGE REGIME (unit strength, frequency, period, total dose)	ROUTE (number of unit, pharmaceutical form)	START DATE (DD/MM/YYYY)	STOP DATE (DD/MM/YYYY)	INDICATION FOR USE
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12	SUBJECT II  INDICATION NUMBER: <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px;"></div>
CONCOMITANT MEDICATION (Relevant or ongoing conditions, or major/illness/operations)	VISIT DATE _____ (DD/MM/YYYY)

Record any changes in concomitant therapy.  
 Record any change in patient's health / adverse events that occurred since the last visit on the Adverse Event Form  
 In the event of premature termination of the study treatment, whatever the reason, complete the EoS Form

☐ NONE

NAME OF MEDICATION (for commercial products, trade name alone is acceptable)	DOSAGE REGIME (unit strength, frequency, period, total dose)	ROUTE (number of unit, pharmaceutical form)	START DATE (DD/MM/YYYY)	STOP DATE (DD/MM/YYYY)	INDICATION FOR USE
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	
			(DD/MM/YYYY)	(DD/MM/YYYY)	

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

**ADVERSE EVENT FORM**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Date of initial Adverse Event Report: \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

VISIT DATE \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

**Adverse events diagnosis** (use precise and concise medical terminology, describe sign or symptom only if diagnosis is unknown):

1. Date of onset: \_\_\_\_\_ time (optional) \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Hour Min

2. Elapsed time since last study drug application

(if not applicable, write NA)

3. Serious  
(See definition)

☐ 0 NO ☐ 1  
Yes\*

**TO BE FILLED AT THE COMPLETION OF THE AE OR AT THE END OF THE STUDY :**

<p><b>6. Treatment for event</b> (check all that apply)</p> <p><input type="checkbox"/> 0 None</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Began and/or changed concurrent therapy (Complete Concomitant Therapy Form)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Inpatient hospitalisation/prolongation of hospitalisation*</p> <p><input type="checkbox"/> 3 NO drug therapy</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Other (specify in comments section)</p>	<p><b>4. Subject discontinued study due to this event?</b></p> <p><input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes (complete in EoS)</p>						
<p><b>8. Final outcome</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1 Continuing</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Resolved, no residual effects</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Resolved, residual effects present (explain in comments section)</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Subject lost to follow-up, no further data available</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Subject died*</p>	<p><b>5. Worst severity</b> (see definitions):</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe</p> <p><b>7. Action taken with study drug</b> (only one should be circled. If the action changed during the study, explain in comments section)</p> <p>0 None</p> <p>1 Study drug regimen reduced or discontinued Temporarily (explain in comment section)</p> <p>2 Discontinued study drug permanently</p> <p><b>9. Relationship of event to the study drug</b> (circle the appropriate relationship)</p> <table> <tr> <td>1 Definitely unrelated</td> <td>3 Possible</td> </tr> <tr> <td>2 Unlikely</td> <td>4 Probable</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 Definitely related</td> </tr> </table>	1 Definitely unrelated	3 Possible	2 Unlikely	4 Probable		5 Definitely related
1 Definitely unrelated	3 Possible						
2 Unlikely	4 Probable						
	5 Definitely related						

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

DATE (DD/MM/YYYY)



**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

**ADVERSE EVENT FORM**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

Date of initial Adverse Event Report: \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

VISIT DATE \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Adverse events diagnosis (use precise and concise medical terminology, describe sign or symptom only if diagnosis is unknown):

<b>1. Date of onset:</b> _____ time (optional) (DD/MM/YYYY) Hour Min	<b>2. Elapsed time since last study drug application</b> <i>(if not applicable, write NA)</i> _____	<b>3. Serious</b> <i>(See definition)</i> <input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes*
--	---	---

**TO BE FILLED AT THE COMPLETION OF THE AE OR AT THE END OF THE STUDY :**

<b>6. Treatment for event (check all that apply)</b> <input type="checkbox"/> 0 None <input type="checkbox"/> 1 Began and/or changed concurrent therapy (Complete Concomitant Therapy Form) <input type="checkbox"/> 2 Inpatient hospitalisation/prolongation of hospitalisation* <input type="checkbox"/> 3 NO drug therapy <input type="checkbox"/> 4 Other (specify in comments section)	<b>4. Subject discontinued study due to this event?</b> <input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes (complete in EoS)						
<b>8. Final outcome</b> <input type="checkbox"/> 1 Continuing <input type="checkbox"/> 2 Resolved, no residual effects _____ (DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> 3 Resolved, residual effects present (explain in comments section) _____ (DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> 4 Subject lost to follow-up, no further data available <input type="checkbox"/> 5 Subject died*	<b>5. Worst severity (see definitions):</b> <input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe  <b>7. Action taken with study drug</b> (only one should be circled. If the action changed during the study, explain in comments section) <input type="checkbox"/> 2 None <input type="checkbox"/> 3 Study drug regimen reduced or discontinued Temporarily (explain in comment section) <input type="checkbox"/> 2 Discontinued study drug permanently  <b>9. Relationship of event to the study drug</b> (circle the appropriate relationship) <table> <tr> <td><input type="checkbox"/> 3 Definitely unrelated</td> <td><input type="checkbox"/> 3 Possible</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 4 Unlikely</td> <td><input type="checkbox"/> 4 Probable</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 5 Definitely related</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> 3 Definitely unrelated	<input type="checkbox"/> 3 Possible	<input type="checkbox"/> 4 Unlikely	<input type="checkbox"/> 4 Probable		<input type="checkbox"/> 5 Definitely related
<input type="checkbox"/> 3 Definitely unrelated	<input type="checkbox"/> 3 Possible						
<input type="checkbox"/> 4 Unlikely	<input type="checkbox"/> 4 Probable						
	<input type="checkbox"/> 5 Definitely related						

---

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

---

DATE (DD/MM/YYYY)

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

**ADVERSE EVENT FORM**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

Date of initial Adverse Event Report: \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

VISIT DATE \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Adverse events diagnosis (use precise and concise medical terminology, describe sign or symptom only if diagnosis is unknown):

<b>1. Date of onset:</b> time (optional) _____ (DD/MM/YYYY)      Hour Min	<b>2. Elapsed time since last study drug application</b> <i>(if not applicable, write NA)</i> _____	<b>3. Serious</b> <i>(See definition)</i> <input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes*
---	---	---

**TO BE FILLED AT THE COMPLETION OF THE AE OR AT THE END OF THE STUDY :**

<b>6. Treatment for event</b> (check all that apply) <input type="checkbox"/> 0 None <input type="checkbox"/> 1 Began and/or changed concurrent therapy (Complete Concomitant Therapy Form) <input type="checkbox"/> 2 Inpatient hospitalisation/prolongation of hospitalisation* <input type="checkbox"/> 3 NO drug therapy <input type="checkbox"/> 4 Other (specify in comments section)	<b>4. Subject discontinued study due to this event?</b> <input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes (complete in EoS)
	<b>5. Worst severity</b> (see definitions): <input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe
<b>8. Final outcome</b> <input type="checkbox"/> 1 Continuing <input type="checkbox"/> 2 Resolved, no residual effects _____ (DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> 3 Resolved, residual effects present (explain in comments section) _____ (DD/MM/YYYY) <input type="checkbox"/> 4 Subject lost to follow-up, no further data available <input type="checkbox"/> 5 Subject died*	<b>7. Action taken with study drug</b> (only one should be circled. If the action changed during the study, explain in comments section) 4 None 5 Study drug regiment reduced or discontinued Temporarily (explain in comment section) 2 Discontinued study drug permanently  <b>9. Relationship of event to the study drug</b> (circle the appropriate relationship) 5 Definitely unrelated      3 Possible 6 Unlikely                    4 Probable 5 Definitely related

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

DATE (DD/MM/YYYY)

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

**ADVERSE EVENT FORM**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--

Date of initial Adverse Event Report: \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

VISIT DATE \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Adverse events diagnosis (use precise and concise medical terminology, describe sign or symptom only if diagnosis is unknown):

1. Date of onset: \_\_\_\_\_ time (optional) \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Hour Min

2. Elapsed time since last study drug application  
(if not applicable, write NA)

\_\_\_\_\_

3. Serious  
(See definition)

☐ 0 NO ☐ 1  
Yes\*

**TO BE FILLED AT THE COMPLETION OF THE AE OR AT THE END OF THE STUDY :**

<p><b>6. Treatment for event (check all that apply)</b></p> <p><input type="checkbox"/> 0 None</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Began and/or changed concurrent therapy (Complete Concomitant Therapy Form)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Inpatient hospitalisation/prolongation of hospitalisation*</p> <p><input type="checkbox"/> 3 NO drug therapy</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Other (specify in comments section)</p>	<p><b>4. Subject discontinued study due to this event?</b></p> <p><input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes (complete in EoS)</p>						
<p><b>8. Final outcome</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1 Continuing</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Resolved, no residual effects</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Resolved, residual effects present (explain in comments section)</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Subject lost to follow-up, no further data available</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Subject died*</p>	<p><b>5. Worst severity (see definitions):</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe</p> <p><b>7. Action taken with study drug</b> (only one should be circled. If the action changed during the study, explain in comments section)</p> <p>6 None</p> <p>7 Study drug regimen reduced or discontinued Temporarily (explain in comment section)</p> <p>2 Discontinued study drug permanently</p> <p><b>9. Relationship of event to the study drug</b> (circle the appropriate relationship)</p> <table border="0"> <tr> <td>7 Definitely unrelated</td> <td>3 Possible</td> </tr> <tr> <td>8 Unlikely</td> <td>4 Probable</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 Definitely related</td> </tr> </table>	7 Definitely unrelated	3 Possible	8 Unlikely	4 Probable		5 Definitely related
7 Definitely unrelated	3 Possible						
8 Unlikely	4 Probable						
	5 Definitely related						

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

DATE (DD/MM/YYYY)



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

ADVERSE EVENT FORM

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

Date of initial Adverse Event Report: \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

VISIT DATE \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Adverse events diagnosis (use precise and concise medical terminology, describe sign or symptom only if diagnosis is unknown):

1. Date of onset: \_\_\_\_\_ time (optional) \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Hour Min

2. Elapsed time since last study drug application  
 (if not applicable, write NA)

\_\_\_\_\_

3. Serious  
 (See definition)

☐ 0 NO ☐ 1  
 Yes\*

TO BE FILLED AT THE COMPLETION OF THE AE OR AT THE END OF THE STUDY :

<p>6. Treatment for event (check all that apply)</p> <p><input type="checkbox"/> 0 None</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Began and/or changed concurrent therapy (Complete Concomitant Therapy Form)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Inpatient hospitalisation/prolongation of hospitalisation*</p> <p><input type="checkbox"/> 3 NO drug therapy</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Other (specify in comments section)</p>	<p>4. Subject discontinued study due to this event?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes (complete in EoS)</p>						
<p>8. Final outcome</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Continuing</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Resolved, no residual effects</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Resolved, residual effects present (explain in comments section)</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Subject lost to follow-up, no further data available</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Subject died*</p>	<p>5. Worst severity (see definitions):</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe</p> <p>7. Action taken with study drug (only one should be circled. If the action changed during the study, explain in comments section)</p> <p>8 None</p> <p>9 Study drug regiment reduced or discontinued Temporarily (explain in comment section)</p> <p>2 Discontinued study drug permanently</p> <p>9. Relationship of event to the study drug (circle the appropriate relationship)</p> <table border="0"> <tr> <td>9 Definitely unrelated</td> <td>3 Possible</td> </tr> <tr> <td>10 Unlikely</td> <td>4 Probable</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 Definitely related</td> </tr> </table>	9 Definitely unrelated	3 Possible	10 Unlikely	4 Probable		5 Definitely related
9 Definitely unrelated	3 Possible						
10 Unlikely	4 Probable						
	5 Definitely related						



INVESTIGATOR'S SIGNATURE

DATE (DD/MM/YYYY)



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

ADVERSE EVENT FORM

SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:

--	--	--	--	--	--	--	--

Date of initial Adverse Event Report: \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

VISIT DATE \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Adverse events diagnosis (use precise and concise medical terminology, describe sign or symptom only if diagnosis is unknown):

1. Date of onset: \_\_\_\_\_ time (optional) \_\_\_\_\_

(DD/MM/YYYY)

Hour Min

2. Elapsed time since last study drug application  
 (if not applicable, write NA)

\_\_\_\_\_

3. Serious  
 (See definition)

☐ 0 NO ☐ 1  
 Yes\*

TO BE FILLED AT THE COMPLETION OF THE AE OR AT THE END OF THE STUDY :

<p>6. Treatment for event (check all that apply)</p> <p><input type="checkbox"/> 0 None</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Began and/or changed concurrent therapy (Complete Concomitant Therapy Form)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Inpatient hospitalisation/prolongation of hospitalisation*</p> <p><input type="checkbox"/> 3 NO drug therapy</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Other (specify in comments section)</p>	<p>4. Subject discontinued study due to this event?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 NO <input type="checkbox"/> 1 Yes (complete in EoS)</p>
<p>8. Final outcome</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Continuing</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Resolved, no residual effects</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Resolved, residual effects present (explain in comments section)</p> <p>_____ (DD/MM/YYYY)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Subject lost to follow-up, no further data available</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Subject died*</p>	<p>5. Worst severity (see definitions):</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe</p> <p>7. Action taken with study drug (only one should be circled. If the action changed during the study, explain in comments section)</p> <p><input type="checkbox"/> 10 None</p> <p><input type="checkbox"/> 11 Study drug regimen reduced or discontinued Temporarily (explain in comment section)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Discontinued study drug permanently</p> <p>9. Relationship of event to the study drug (circle the appropriate relationship)</p> <p><input type="checkbox"/> 11 Definitely unrelated <input type="checkbox"/> 3 Possible</p> <p><input type="checkbox"/> 12 Unlikely <input type="checkbox"/> 4 Probable</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Definitely related</p>

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

DATE (DD/MM/YYYY)

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.**  
**Universitätsklinik für Dermatologie und**  
**Venerologie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Gollnick



EUDRACT-PROTOCOLL-NR.: 2010-022864-12

**END OF STUDY (EoS) FORM**

**SUBJECT IDENTIFICATION NUMBER:**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VISIT DATE

(DD/MM/YYYY)

Date of last administration of study medication (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_\_

☐ Unknown

Date subject completed/discontinued study (DD/MM/YYYY): \_\_\_\_\_

**REASON FOR STUDY COMPLETION / DISCONTINUATION:**  
Check ONE of the following items, according to the primary reason.

**STUDY COMPLETION:**

☐ 1 Normal Study Completion (Subject completed the study as planned in protocol)

**DISCONTINUATION REASON:**

☐ 2 No symptoms of CU or AD at visit 2 (re-evaluation: inclusion criteria #1 not met any more)

☐ 3 Lack of Efficacy / objective progress (Investigator judgment only.  
If subject opinion only, check Subject Request)

☐ 4 Adverse Event (Complete Adverse Event Form)

☐ 5 Subject's Request (Other than medical condition. Consent withdrawal, subject moved,  
schedule conflicts.)

☐ 6 Protocol Violation (Major protocol deviation, especially when subject safety is concerned.  
Explain in comments)

☐ 7 Pregnancy

☐ 2 Subject died (Complete Adverse Event Form and SAE Form)

☐ 8 Study terminated by the sponsor

☐ 9 Other (Refers to anything not mentioned, e.g.: loss of follow up.  
Specify in comments)

#### **15.1.4 CVs und Qualifikation der Prüfarzte und anderer Verantwortlicher**



# Curriculum Vitae

## Angaben zur Person:

**Andreas Ambach**

Dr. med

Assistenzarzt

Geb.: 17.09.1966

Klinik für Dermatologie und Venerologie  
Otto-von-Guericke-Universität magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Tel.: +49(0)391/6715263

Fax: +49(0)391/6715235

[andreas.ambach@med.ovgu.de](mailto:andreas.ambach@med.ovgu.de)

## Werdegang

- 1986-91: Medizinstudium, Würzburg  
während dieser Zeit: experimentelle Doktorarbeit
- 1991-92: Medizinstudium (Praktisches Jahr), Heidelberg/Mannheim/Zürich
- 11/1992: 3. Staatsexamen, Universität Heidelberg/Mannheim, Approbation
- 1992-94: Zivildienst und AIP, Abteilung >Angewandte Immunologie<, Professor Stefan C. Meuer, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg.  
Abschluß der Promotion mit MAGNA CUM LAUDE
- 1994-95: wissenschaftlicher Mitarbeiter ebendort
- 1995-98: wissenschaftlicher Mitarbeiter (Post-Doc), Department of Rheumatology, Immunology and Allergy, Professor Michael B. Brenner, Pl: Ass. Prof. Victor H. Hsu, Harvard Medical School, Brigham and Womens Hospital, Boston.
- 1998-99: wissenschaftlicher Mitarbeiter, Max-Planck-AG Molekulare Zellbiologie, Jena, Professor R. Wetzker und Hautklinik der Universität Jena, Professor P. Elsner.
- seit 4/99: Assistenzarzt, Klinikum für Dermatologie und Venerologie, Professor Harald Gollnick, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
- 2002-2004: Leiter einer Nachwuchsforschergruppe im Rahmen des Forschungszentrums Immunologie Magdeburg / Halle, Professor Burkhard Schraven.
- 12/2009: Facharzt Dermatologie und Venerologie

## Studienerfahrung

Leitung mehrerer präklinischer Studien, Atopischer Dermatitis-Patienten.  
Beteiligung an mehreren klinischen Studien als „assistant investigator“.  
1 klinische Studie (INF-alpha-Hochdosis) als „sub-investigator“, Melanom-Patienten  
1 klinische Studie als „sub-investigator“, Ichthyose-Patienten.  
GCP-Zertifizierung 04/2010

## Unterschrift

Datum 15.1.11

  
Name





## Teilnahmebestätigung

**Herr Andreas Ambach**

hat an dem 1-tägigen Kurs

**Good Clinical Practice**

**- für Prüfarzte und Mitarbeiter in Studienteams -**

am 17. März 2010

in Magdeburg erfolgreich teilgenommen.

### Kursinhalt (mit schriftlicher Lernzielkontrolle)

- Arzneimittelentwicklung im Überblick, Arten der klinischen Prüfung
- Verantwortlichkeiten  
(Sponsor, Investigator/Principle Investigator, Prüfer, Leiter der klinischen Prüfung, Study Nurse)
- Rechtlicher Rahmen klinischer Prüfungen  
(AMG, GCP-Verordnung, ICH-GCP, EU-Direktive 2001/20, Deklaration von Helsinki, Berufsordnung für Ärzte)
- Anforderungen der Ethik-Kommission, des BfArM/PEI
- Wissenschaftliche und statistische Studienplanung  
(Fallzahlplanung, Studiendesign, Randomisierung, statistische Prüfhypothesen)
- GCP an der Prüfstelle  
(Delegieren von Aufgaben, Aufklärung und Einwilligung, Prüfplaneinhaltung, Dokumentation, Meldung von SAE's)
- Qualitätsmanagement  
(Monitoring, Audit, Inspektion)

Magdeburg, 17. März 2010

Dr. D. Chase  
Clinrex GmbH München

Dr. B. Böhme  
Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.



MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.



# Teilnahmezertifikat

Dr. med.

**Andreas Ambach**

hat am 17.09.2013

an der Veranstaltung

GCP-Refresher-Kurs teilgenommen.

Kursinhalte:

- Relevante Regularien, 16. AMG - Novelle
- Die Klinische Studienzentrale (CSC) – Aufgabe und Funktion
- Universität als Sponsor - Verantwortlichkeiten und Funktionen
- QM (Monitoring, SOPs, interne Audits, mögliche Inspektionen)

  
Dr. rer. nat. Antje Wiede  
Komm. Leiter der Klinischen  
Studienzentrale

  
Juliane Thapa  
Qualitätsmanagementbeauftragte der  
Klinischen Studienzentrale

Magdeburg, 17.09.2013



MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.



# Teilnahmezertifikat

Prof. Dr.


**Bernd Bonnekoh**

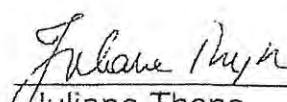
hat an der Veranstaltung

im Rahmen des  
durch die Klinische Studienzentrale durchgeführten  
„GCP-Refresher-Kurses“  
erfolgreich teilgenommen.

Kursinhalte:

- Relevante Regularien
- Die Klinische Studienzentrale (CSC) – Aufgabe und Funktion
- Universität als Sponsor - Verantwortlichkeiten und Funktionen
- QM (Monitoring, SOPs, interne Audits, mögliche Inspektionen)

  
Dr. rer. nat. Antje Wiede  
Komm. Leiter der Klinischen  
Studienzentrale

  
Juliane Thapa  
Qualitätsmanagementbeauftragte der  
Klinischen Studienzentrale

Magdeburg, 28.02.2013

## Appendix J

Curriculum vitae:

Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh,  
Vice-Chairman



- |                   |   |
|-------------------|---|
| February 21, 1960 | born in Menden/Iserlohn (Germany)   |
| 1978 - 1984       | attendance at the university of Cologne, Germany,<br>for study of medicine<br>(stipend of the "Studienstiftung des deutschen Volkes")<br>and approbation as medical doctor  |
| 1985              | thesis as a medical doctor, university of Cologne, Germany  |
| 1984 - 1989       | residency at the department of dermatology<br>(head: Prof. Dr. G.K. Steigleder) of the<br>University of Cologne, Germany;<br>board qualification as dermatologist   |
| 1990 - 1996       | assistant professor at the faculty of medicine (university of<br>Cologne, Germany; department of dermatology,<br>head: Prof. Dr. T. Krieg)  |
| 1990 - 1992       | specialization in clinical dermato-allergology<br>(department of dermatology, university of Cologne,<br>Germany, Prof. Dr. H.F. Merk)   |
| 1993 - 1996       | stay at the departments of cell biology and dermatology<br>(head: Prof. Dr. D.R. Roop) at the Baylor College of<br>Medicine, Houston, Tx, USA, for a research project upon<br>gene therapy approaches in experimental melanoma<br>models (Heisenberg stipend of the "Deutsche<br>Forschungsgemeinschaft") |



December 1996 - today	appointment as an associate professor for dermatology, venerology and allergology with the clinical duties of a vice-chairman at the department of dermatology (head: Prof. Dr. H. Gollnick), Otto-von-Guericke university, Magdeburg, Germany
2009	board qualifications for dermatohistology and pharmacological tumor treatment
Research fields	<ul style="list-style-type: none"><li>- general clinical dermatology incl. dermatohistology</li><li>- dermato-immunology</li><li>- topoproteomics</li></ul>
Scientific publications	author and co-author of more than 90 original articles
Clinical studies	experience and participation, GCP-trained, in numerous projects (incl. the function as PI)

Magdeburg – October 15<sup>th</sup>, 2010



Prof. Dr. B. Bonnekoh

## Appendix K:

Certificate of the qualification of Prof. Dr. B. Bonnekoh as a GCP-trained clinical investigator



ÄRZTEKAMMER SACHSEN-ANHALT  
Körperschaft des öffentlichen Rechts



# TEILNAHMEBESTÄTIGUNG

Herr Prof. Dr. Bernd Bonnekoh  
Universitätshautklinik  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg

hat an folgender Fortbildungsveranstaltung teilgenommen:

## Klinische Studien in der Praxis

- Prüfarztkurs -

Teil 1

Themen: • Rechtliche Grundlagen klinischer Studien  
• Betrug bei klinischen Studien  
• Gute Klinische Praxis (GCP)

Termin: 10. November 2000, 14.00 - 18.00 Uhr

Veranstalter: Koordinierungszentrum für Klinische Studien Magdeburg (KKS.MD)  
Halberstädter Straße 3  
39112 Magdeburg

KKS.MD  
Koordinierungszentrum für  
Klinische Studien Magdeburg  
Halberstädter Straße 3  
39112 Magdeburg

Veranstalter  
Stempel/Unterschrift

Telefon 03 91 / 6 10 09 11  
Fax 03 91 / 6 10 09 12

FD 5

Pkt. für  
Fortbildungsdiplom

Durch die Ärztekammer Sachsen-Anhalt  
gemäß § 34c der ÄAppO anerkannte  
AIP-Fortbildungsveranstaltung





**ÄRZTEKAMMER SACHSEN-ANHALT**  
Körperschaft des öffentlichen Rechts



## TEILNAHMEBESTÄTIGUNG

Herr Prof. Dr. Bernd Bonnekoh  
Universitätshautklinik  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg

hat an folgender Fortbildungsveranstaltung teilgenommen:

### Klinische Studien in der Praxis - Prüfarztkurs - Teil 2

Themen: 

- Ablauf und Logistik klinischer Studien
- Patientenrekrutierung und Patientenaufklärung
- Verhalten und Dokumentation bei (schweren) unerwünschten Ereignissen
- Vorbereitung des Monitorings

Termin: 17. November 2000, 14.00 - 18.00 Uhr

Veranstalter: Koordinierungszentrum für Klinische Studien Magdeburg (KKS.MD)  
Halberstädter Straße 3  
39112 Magdeburg

KKS.MD  
Koordinierungszentrum für  
Klinische Studien Magdeburg  
Halberstädter Straße 3  
39112 Magdeburg

Veranstalter  
Stempel/Unterschrift

Telefon 03 91 / 6 10 69 11  
Fax 03 91 / 6 10 69 12

FD 5

Pkt. für  
Fortbildungsdiplom

Durch die Ärztekammer Sachsen-Anhalt  
gemäß § 34c der ÄAppO anerkannte  
ÄiP-Fortbildungsveranstaltung



UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBI)  
Klinische Studienzentrale – CSC UFM, Dekanat

## Zertifikat

Bonnekoh, Bernd

hat an dem 2tägigen Blockseminar für Ärzte

„Good Clinical Practices“ in der klinischen Forschung

mit schriftlicher Lernzielkontrolle

am 31.03. und 01.04.2011

am Universitätsklinikum Magdeburg erfolgreich teilgenommen.

### Kursinhalt (16 Stunden)

- Studienvorbereitung: Regelungen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten
- Wissenschaftliche und Statistische Studienplanung
- Studienplanung: Verantwortung des Prüfleiters
- Studienplanung: Was kostet die klinische Studie?
- Studiendurchführung: Erste Phase
- Während der klinischen Studie: Pharmakovigilanz
- Besonderheiten beim Umgang mit Prüfmedikation
- Durchführung einer klinischen Studie am Universitätsklinikum Magdeburg:
- Am Beispiel aufgezeigt
- Audit, Inspektion
- Gruppenarbeit (Simulation praktischen Anwendung)

Prof. Dr. Dr. J. Bernarding  
Direktor des Instituts für Biometrie und  
Medizinische Informatik

Dr. Ch. Glier  
Leiter Klinische Studienzentrale (CSC)

Magdeburg, 01.04.2011

## SHORT CURRICULUM VITAE



**Name:** Harald P.M. Gollnick, M.D., Professor

**Born:** September 2nd, 1948

### Medical Training:

1971 - 1976	Universities of Münster and Berlin (West), Germany
1976 - 1977	Postgraduate (Internal Medicine, Surgery, Pathology, The Free University Berlin)
1977 - 1978	Resident, Dept. Internal Medicine, The Free University of Berlin
1979 - 1984	Resident, Dept. Dermatology and Venereology, The Free University of Berlin
1983	Doctorate in medicine Berlin
1984	Board certified (Dermatology & Venereology)
1988	Postdoctoral university teaching qualification for Dermatology & Venereology (Docent)
1990/1996/2006	Board certified for Allergology / Environmental Medicine / Dermatopathology
1993	Professor in Dermatology & Venereology

### Memberships:

Honorary member of the Greece Society of Dermatology 1987  
Honorary member of the Lituianian Society of Dermato-Venereology 1998  
Honorary member of Chilean Soc. Dermatology & Venerology 2002  
Honorary member of the Sri Lanka Association Dermatology 2005  
Honorary member of the Austrian Society Dermatology and Venereology 2007  
Honorary member of the Slovakian Society Dermatology 2008  
Honorary member of the Baltic Association Dermato-Venereology 2009  
Honorary member of the Czech Dermatology Soc. 2009  
Honorary member of the Finnish Dermatology Soc. 2011  
Corresponding member of the Portuguese Soc. Dermatology 1993  
Corresponding member of the Finnish Soc. Dermatology & Allergology 2000

Member of the Berlin Soc. of Dermatology; North-German-Soc. Dermatology,  
German Soc. Derm. Res. (ADF); Europ. Society Derm. Res. (ESDR); Int. Soc.  
Trop. Derm.; Int. Soc. Photobiol.; Europ. Acad. Derm. Venereol. (EADV);  
German-Japanese Soc. Derm.; German-Italian, German-Ungarian Soc. Derm.;  
German Cancer Society; Int. U. Sexually Trans. Diseases (IUSTI); Europ.  
Dermatology Forum (EDF), Member of the International Society of  
Dermatopathology, Member of the European Academy of Allergy and Clinical  
Immunology 2010



**Current Functions:**

Past-President, German Soc. Dermatology  
President and German Member Union Européenne des Médecins Spécialistes  
Section Dermato-Venereology (UEMS)  
General Secretary of the European Soc. Extracorp. Photochemotherapy  
Assoc. Edit. Europ. J. Dermatology and JDDG  
Liasion Officer Germany Int. Soc. Dermatology (Tropical, Ecology)  
Member of the European Liaison Committee of Paneuropean Dermatology  
Organisations  
Member of the Scientific Board German National Physician Chamber  
Member of the Scientific Board German Skin Research Center  
Secretary General European Dermatology Forum

**Others:**

former Secretary of the XVII. World Congress of Dermatology (CMD-Berlin)  
Vicepresident 18<sup>th</sup> EADV-Congress Berlin 2009  
former Vice Dean Medical Faculty  
former President North-German Soc. Dermatology  
former Board of Directors European Academy of Dermatology & Venereology  
Chairman Global Alliance Acne 2001 - 2011  
Co-Chairman Dermatopathology Board, Physicians Chamber Saxony-Anhalt  
Chairman "Akne Akademie" Germany  
Head, Board of Directors "SkinSysTec GmbH" (2004 - 2009)  
Advisory Board Dermato Pathology (ICDP/UEMS Pathology & Dermatology)  
Advisory Board Berlin Foundation of Dermatology  
Advisory Board German Foundation of Dermatology  
Advisory Board Otto-von-Guericke University Foundation  
Advisory Board Topoproteomics Foundation

**Field of Works:**

Clinical dermatology, dermato-pathology and immunhistochemistry, acne, hair,  
retinoids, photobiology, borreliosis, psoriasis, atopic dermatitis, clinical  
research trials

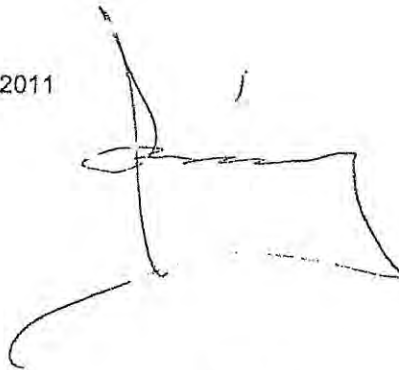
**Publications:**

> 400 scientific publications incl. proceedings;  
> 400 scientific oral communications  
> 80 national and international clinical trials (investigator, co-investigator;  
principal investigator)

**Position:**

Professor & Chairman  
Department of Dermatology & Venereology,  
Medical Faculty,  
Otto-von-Guericke-University, Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg  
Germany  
Phone: +49 391 67 15249  
Fax: + 49 391 67 15235  
e-mail: [harald.gollnick@med.ovgu.de](mailto:harald.gollnick@med.ovgu.de)

Magdeburg – January 31st, 2011



# ICH GOOD CLINICAL PRACTICE (ICH GCP)

## TRAINING RECORD

Name (print) RES. H. GOLLNICK

1) I have experience conducting clinical trials to ICH GCP guidelines. YES ☒ NO ☐  
If yes, please specify below the dates of the most recent experience:

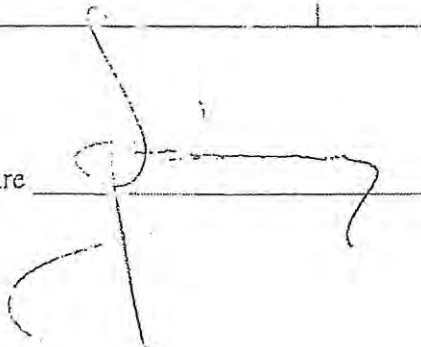
see attached list

2) I have received ICH GCP training. YES ☒ NO ☐  
e.g. provided by a clinical trial Sponsor company or Contract Research Organisation  
(during investigators meeting or initiation), other organisation or e-learning.

If yes, please specify below and provide copies of certificates where possible:

ICH GCP training provider	Study (if applicable)	Date of training
RO. JNOVERA GmbH	AURORA	2/2007
GALFERMA	RD-03, STR. 4005/1	9/2008
MEIDA Pharma	LEIDA - Studie	9/2008

Signature



Date

3/2/11



MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.



# Teilnahmezertifikat

Prof. Dr. med.

Harald Gollnick

hat an der Veranstaltung

GCP-Refresherkurs

teilgenommen.

Kursinhalte:

- 16. AMG – Novelle: Prüfer und neue Verantwortlichkeiten, Nicht-Interventionelle Studien (NIS)
- Universität als Sponsor - Verantwortlichkeiten und Funktionen
- Aktuelles zur Durchführung: Genehmigung, Registrierung, SAE-Management (GVP), Abmeldung, Abschlussbericht
- Die neue EU-Verordnung, Forschung mit Strahlenanwendung (Begleitdiagnostik)
- QM (Monitoring, SOPs, interne Audits, mögliche Inspektionen)

Dr. rer. nat. Antje Wiede  
Leiter der Klinischen  
Studienzentrale

Magdeburg, 20.11.2014





Firma	Kst.	Professor / Projektleiter	Name der Studie	Vertragsdauer
Klinik für Dermatologie		Prof. Gollnick		
Abbott GmbH & Co. KG	994090	Gollnick	BELIEVE Studie	12/2007-06/2009
Essex Pharma GmbH	994211	Gollnick	Studie - SCH 900340	06/2009-05/2013
GlaxoSmithKline GmbH - München	993610	Gollnick	Studie - MAGE3-AS15	10/2008-12/2011
GlaxoSmithKline GmbH - München	993610	Gollnick	PRAME-AS15/Dermatologie	05/2010-offen
Fraunhofer-Gesellschaft - München u. a.	992711	Gollnick	Derma-Scanner Projekt	06/2009-12/2011
ICON Clinical Research Ltd. - Dublin	993890	Gollnick	Moxifloxacin-Studie	12/2006-12/2008
IFE Europe GmbH - Essen	992470	Gollnick	LETI - Milbe	07/2008-07/2010
MEDA Pharma GmbH & Co. KG	994830	Gollnick	LEDA-Studie	09/2008-12/2011
PPD Germany GmbH-Nürnberg	994211	Gollnick	Novartis CCBC 134A 2404 - Dermatologie	02/2010-12/2011
Serono GmbH	994870	Gollnick/Bonnekoh	Rapliva Thy-1	11/2006-09/2009
Universitätsklinikum Tübingen	991490	Gollnick	Wirksamkeit von IFN-a	01/1998-offen
W.O.M. World of Medicine AG - Berlin	992211	Gollnick	VertiSCAN (Fluotom)	01/2010-12/2010
Abbott GmbH & Co. KG - Wiesbaden	993390	Gollnick/Bonnekoh	TOTAL Studie / IIT	03/2010-offen
Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH	994750	Gollnick/Bonnekoh	AWB-Tocata	06/2009-12/2010
bioskin GmbH - Hamburg	996490	Gollnick/Bonnekoh	Studie-Bimosiamose	12/2008-09/2009
Kendle GmbH-München	996490	Gollnick/Bonnekoh	Rapliva European-Studie(CLEARST)	03/2007-12/2013
Novartis Pharma GmbH - München	997290	Gollnick/Bonnekoh	CF1Y720-Dermatologie	02/2009-12/2009
Serono Pharma GmbH	994750	Gollnick/Bonnekoh	AWB PsoRapid II	03/2007-12/2008
Serono GmbH / Merck Serono GmbH	996550	Gollnick/Bonnekoh	Rapliva Toponom-Studie	01/2009-12/2009
Wyeth Biopharma - Münster	996551	Gollnick/Bonnekoh	IDEA-Studie / IIT	02/2010-12/2010
Wyeth Pharma GmbH-Münster	996630	Gollnick/Bonnekoh	Enbrel Psoriasis Studie	05/2005-03/2008
Hautklinik Minden	991490	Gollnick/Leverkus	Therapiestudie MM (ADO-Semmel)	01/2006-12/2008
Novartis Pharma Nürnberg	993290	Gollnick/Leverkus	Studie-Chiron DAP002	01/2006-03/2008
Universitätsklinik Tübingen	991490	Gollnick/Leverkus	ADO-Studie Pegasys	01/2005-12/2009
Universitätsklinik Würzburg	991490	Gollnick/Leverkus	ChemoSensMM	09/2008-09/2011
Galderma R & D / France	994830	Gollnick/Thielitz	Studie RD 03.SPR.40051	09/2008-12/2009
Proinnovera GmbH - Münster	993150	Gollnick/Thielitz	AURORA Studie	02/2007-06/2008
Proinnovera GmbH - Münster	993150	Gollnick/Thielitz	AURORA Studie (Nachverfolgung)	02/2007-12/2008
Stiefel Laboratories Ltd. / UK	994830	Gollnick/Thielitz	Duetta-Studie	10/2008-03/2009



## ZERTIFIKAT

über die  
erfolgreiche Teilnahme an dem

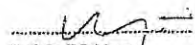
**Intensiv-Seminar zur Unterstützung der klinischen Forschung**

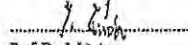
am 10./11.03.1995

für

**Herrn Prof. Dr. med. Harald Gollnick**  
*Universitätsklinik*

Magdeburg, März 1995

  
Prof. Dr. F.P. Meyer  
Institut für Klinische Pharmakologie

  
Prof. Dr. J. Lauter  
Institut für Biometrie und  
Medizinische Informatik

## 2. Intensiv-Seminar zur Unterstützung der klinischen Forschung

### Vortragende:

Prof. Dr. med. Meyer, Institut für Klinische Pharmakologie

Prof. Dr. rer. nat. Lützer, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik

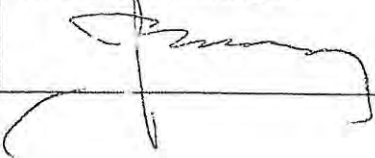
### 1. Tag (10.03.1995)

- |                   |   |
|-------------------|---|
| 8.00 - 10.00 Uhr  | Arzneimittelprüfung Phase I bis IV (Meyer)                |
| 10.30 - 12.00 Uhr | Statistische Methoden zur Auswertung von Studien (Lützer) |
| 13.00 - 14.30 Uhr | EG-Empfehlung: Gute Klinische Praxis (Meyer)              |
| 15.00 - 16.30 Uhr | Versuchsdesigns (Lützer)                                  |

### 2. Tag (11.03.1995)

- |                   |  |
|-------------------|--|
| 8.00 - 9.00 Uhr   | Ethische Probleme (Meyer)  |
| 9.30 - 11.00 Uhr  | Fehler 1. und 2. Art, Test auf Unterschiedlichkeit oder Äquivalenz, Bestimmung des Stichprobenumfangs (Lützer) |
| 11.30 - 12.30 Uhr | Was bedeutet kontrollierter Versuch? (Meyer)   |
| 13.30 - 14.30 Uhr | Multiple Testen, multivariate Tests (Lützer)   |
| 15.00 - 16.00 Uhr | Der Patient als Proband (Meyer)  |

**CERTIFICATION/FINANCIAL DISCLOSURE FORM**  
**Financial Disclosure by Clinical Investigators**

Please complete all of the information below and retain a copy of this form for your records.	
1. Study name /EudraCT No:	Effect of Omalizumab on the threshold of degranulation and the composition of intracellular granules in skin mast cells and peripheral basophilic granulocytes before and during omalizumab therapy of patients with chronic urticaria / EudraCT: 2010-0022864
2. Sponsor-protocol number /Short name:	N-HAU-2011-001 / OTTO
3. Coordinating-investigator	Medical Faculty Magdeburg Represented by the dean Prof. Dr. H.-J. Rothkötter
4. Principal-investigator <input type="checkbox"/>	Co-Investigator <input checked="" type="checkbox"/>
5. Investigator / Co-investigator name Name of study center	Prof. Harald Gollnick Faculty of Medicine, Magdeburg, Germany, Dep. of Dermatology and Venerology
6. Address:	Leipziger Str.44, 39120 Magdeburg
7. Telephone: +49-391 67	Fax: +49-391 67 15249
Indicate by marking YES or NO if any of the financial interests or arrangements described below apply to you, your spouse, or dependent children:	
YES NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Financial arrangements whereby the value of the compensation could be influenced by the outcome of the study. This should include, for example, compensation that is explicitly greater for a favourable outcome, or compensation to the investigator in the form of an equity interest in the sponsor or in the form of compensation tied to sales of the product, such as a royalty interest. If yes, please describe: _____
YES NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Significant payments of other sorts during the study and 1 year after close-out of the study, excluding the costs of conducting the study or other clinical studies. This could include, for example, payments made to the investigator or the institution to support activities that have a monetary value (i.e., a grant to funding ongoing research, compensation in the form of equipment, or retainers for ongoing consultation or honoraria). If yes, please describe: <u>funding ongoing research by</u>
YES NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	A proprietary or financial interest in the test product such as a patent, trademark, copyright, or licensing agreement. If yes, please describe: _____
YES NO <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	A significant equity interest in the sponsor of the study. This would include, for example, any ownership interest, stock options, or other financial interest whose value cannot be easily determined through reference to public prices, or an equity interest in a publicly traded company. If yes, please describe: _____
OR <input type="checkbox"/>	I hereby certify that none of the financial interest or arrangements listed above exist for myself, my spouse, or my dependent children.
8. I declare that the information provided on this form is, to the best of my knowledge and belief, true, correct, and complete. Furthermore, if my financial interests and arrangements, or those of my spouse and dependent children, change from the information provided above during the course of the study or within one year after the last patient has completed the study as specified in the protocol, I will notify the sponsor of the study.	
9. Date  09-07-2011	10. Signature of investigator  

# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten

Name: Antje Wiede  
Geburtsdatum: 08. Oktober 1969 in Magdeburg  
Familienstand: verheiratet, eine Tochter

## Schulische Ausbildung/Studium

1976- 1986 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule, Magdeburg  
Abschluss: Auszeichnung

1986-1988 Erweiterte Oberschule Magdeburg  
Abschluss: Abitur sehr gut (1)

1988- 1993 Chemie-Studium (Synthese und Verfahrenskemie) an der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Abschluss: Diplom gut (2)  
Diplomarbeit: „Umsetzungen von Hexafluoraceton mit ausgewählten Stickstoff-Basen“

## Berufliche Tätigkeiten

12/1994 – 02/2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Molekularbiologie und medizinische Chemie der Med. Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg mit Promotionsabschluss: magna cum laude (1)  
Dissertation: „ Untersuchungen zur Biosynthese von TFF-Peptiden in mukösen Epithelien und im Gehirn“

04/2001-10/2009 wiss. Mitarbeiter der Firma Human GmbH in Magdeburg

04/2001-01/2003 Abteilung Entwicklung/Produktion ELISA-Schnelltest (5 Wochen Irland: Firma Olympus )

01/2003-10/2009 Abteilung Forschung/Entwicklung Immunologie (lateral flow assays)

11/2009- Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Arbeitsgruppe: Dermatologische Forschung, PD Dr. Anja Thielitz,  
  
Studienkoordination von 2 nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen (AMG)

seit 08/2011 Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, Klinische Studienzentrale (Projektmanagement)

09/2012 – 10/2014	Kommissarische Leitung Klinische Studienzentrale und Projektmanagement
Seit 11/2014	Leitung Klinische Studienzentrale und Projektmanagement

## **Weiterbildung**

### ***Seminare des FORUM-Instituts für Management GmbH Heidelberg***

- Clinical Trial Application (09/2011)
- Projektmanagement in Klinischen Prüfungen (11/2011)
- Klinische Prüfungen von Medizinprodukten (12/2011)
- Expertenwissen IITs (03/2012)
- Nicht-interventionelle Studien (NIS) (04/2012)
- Masterclass KliFo Management (08/2012)
- Expertenwissen Vertragsrecht in der Klinischen Forschung (03/2013)
- Das IMPD für Biotech-Arzneimittel (06/2013)
- Multinationale klinische Prüfungen (10/2013)
- Vorgaben der Strahlenschutz- und Röntgenverordnung für Klinische Prüfungen Köln (04/2014)

### ***Weitere Schulungen/Seminare zum Thema Klinische Prüfung***

- Register im Dialog - Deutsches Register Klinische Studien (DRKS) Freiburg, (09/2011)
- IATA-Training zur Versendung von biologischem Material mit DEKRA-Zertifikat (Magdeburg, 01/2012)
- Vorstellung des Web basierten Einreichungsportals zur elektronischen Einreichung von Ergebnisberichten gemäß §42 AMG – BfArM (Bonn, 04/2012)
- Symposium: Risikobasierte Planung und Durchführung Klinischer Studien - ZKS Köln (05/2012)
- Aktuelles von AMG, MPG, Strahlenschutz und Studien der Pädiatrie - Arbeitskreis Medizinische Ethikkommissionen Berlin (06/2012)



- Effizienz in der Klinischen Prüfung - DGPharMed Frankfurt (06/2012)
- Webinar des ZKS Köln zur Änderung des AMG-Auswirkungen auf Klinische Prüfungen (16. AMG-Novelle) (10/2012)
- KKS-Workshop: EU-Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (10/2014)
- TMF e.V.-Workshop: Datenschutz in der medizinischen Forschung – Herausforderungen und Lösungen (10/2014)

#### ***Sonstige Schulung***

- SOP-Speed: Programm zur Erstellung, Verwaltung und Lenkung von SOPs
- ELO professional: elektronisches System für Dokumentenmanagement und Archivierung
- Pharmacovigilance Database: saphëus 6 (Firma Pharmsoft)

#### **Sprachkenntnisse**

Englisch in Wort und Schrift

#### **EDV-Kenntnisse**

Word, Excel, PowerPoint

Magdeburg, 14.11.2014

*U. Gitzel*





OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI)

## Certificate of Participation

Wiede, Antje

Participated successfully in a two-day-block-course for physicians

**„Good Clinical Practice“ in Clinical Research**

with written examination  
from March 31, to April 01, 2011  
at the University Hospital Magdeburg

Content: (16 hours)

- Study preparation: regulation of clinical trials with drug law and medical devices
- Scientific and statistical study planning
- Study design: responsibilities of the study
- Study design: What does a clinical trial cost?
- Study procedure: First phase
- During the clinical study: Pharmacovigilance
- Special features of dealing with study medication
- Implementation of a clinical study at the University Hospital Magdeburg
- Audit, inspection
- Group work (simulation of practical application)

Prof. Dr. Dr. J. Bernarding  
Director of the Department for Biometrics  
and Medical Informatics

Magdeburg, April 01, 2011



## **CURRICULUM VITAE**

### **Centre Details**

Country GERMANY  
Trial Name/Number  
Address Otto-von-Guericke Universität, Medical Faculty  
Department of Dermatology and Venereology  
Leipziger Str. 44  
House 14  
39120 Magdeburg

**Name** Britta Nitschke

Date and Place of Birth 13-01-1971 in Magdeburg, Germany

### **Education (university and/or medical)**

1990 Professional School of Medical, Social and Laboratory professions "Dr. Otto Schlein", Magdeburg

### **Postgraduate training**

1991 Advanced training in social pedagogy  
1994 National approved governess  
2003-2006 Occupational retraining to Medical Assistant of Documentation, Fit-Job Training Academy GmbH, Magdeburg  
2005 Internship at Department of Dermatology and Venereology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Medical Faculty

### **Board Certification or local equivalent**

### **Clinical Trial Experience**

Since 2006 - Study assistant in more than 20 clinical trials

### **Teaching Experience**

#### **GCP Training**

10/2006 GCP-Training with certificate, KKS Charite Berlin  
03/2011 GCP-Training with certificate, CSC, Medical Faculty Magdeburg

#### **Current position**

Since 2006- Medical Assistant of Documentation at Department of Dermatology and Venereology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Medical Faculty

Date: 21.7.2011



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI)  
Klinische Studienzentrale – CSC UMMD, Dekanat

## Zertifikat

**Nitschke, Britta**

hat an dem 2tägigen Blockseminar für Ärzte

**„Good Clinical Practices“ in der klinischen Forschung**

mit schriftlicher Lernzielkontrolle

am 31.03. und 01.04.2011  
am Universitätsklinikum Magdeburg erfolgreich teilgenommen.

### Kursinhalt (16 Stunden)

- Studienvorbereitung: Regelungen klinischer Prüfungen mit Azm und Medizinprodukten
- Wissenschaftliche und Statistische Studienplanung
- Studienplanung: Verantwortung des Prüfleiters
- Studienplanung: Was kostet die klinische Studie?
- Studiendurchführung: Erste Phase
- Während der klinischen Studie: Pharmakovigilanz
- Besonderheiten beim Umgang mit Prüfmedikation
- Durchführung einer Klinischen Studie am Universitätsklinikum Magdeburg:
- Am Beispiel aufgezeigt
- Audit, Inspektion
- Gruppenarbeit (Simulation praktischen Anwendung)

Prof. Dr. Dr. J. Bernarding  
Direktor des Institutes für Biometrie und  
Medizinische Informatik

Dr. Ch. Glier  
Leiter Klinische Studienzentrale (CSC)

Magdeburg, 01. 04. 2011

Gabriele Palm, MTA

## LEBENS LAUF

\* 16.12.1952 in Potsdam

- Schulausbildung* 1959 - 1969 zehnklassige polytechnische  
Oberschule Erfurt
- 1973 Abitur an der Volkshochschule Erfurt
- Berufsausbildung* 1969 -1971 Ausbildung zur MTA an der  
Medizinischen Akademie Erfurt
- 1973 - 1974 Qualifikation zur  
Medizinisch-Technischen Fachassistentin für  
Mikrobiologie an der Bezirksbildungsstätte  
des Gesundheitswesens Erfurt
- 1975 Erwerb der Fachschulanerkennung als  
Medizinisch-Technische Laborassistentin
- Berufstätigkeit* 1971 - 1978 Berufstätigkeit als MTLA  
an der Medizinischen Akademie Erfurt  
bei Professor Dr. med. habil. Körting  
(Neurovirologische Abteilung der Nervenklinik)
- 1988 - 1992 Krankenschwester im Evangelischen  
Feierabendheim Bethanien Magdeburg
- 1992 - 2001 Altenpflegerin bei den  
Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg
- 2001 - 2002 MTA am Institut für Epidemiologie  
der GSF - Forschungszentrum für Umwelt und  
Gesundheit GmbH München-Neuherberg
- seit 2002 MTA in der Klinik für Dermatologie  
und Venerologie der Medizinischen Fakultät  
an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



### *Tätigkeitsübersicht*

- Extraktion von DNA
- PCR
- Histologische Arbeiten
- Tierversuche
- Zellkultur
- Elektrophorese und Westernblott
- ELISA
- Durchflußzytometrie
- Betreuung von Doktoranden

Magdeburg den 7. April 2013

Gabriele P. —