

2. SYNOPSIS

Sponsor	REPHA GmbH, Alt-Godshorn 87, 30855 Langenhagen
Handelsname	Angocin® Anti-Infekt N
Wirksamer Bestandteil	Kapuzinerkressenkraut (200 mg/Filmtablette) und Meerrettichwurzel (80 mg/Filmtablette)
Titel der Studie	Randomisierte, prospektive Doppelblindstudie zur Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Angocin® Anti-Infekt N versus Placebo in der Prophylaxe von Erkrankungen des Atemwegtraktes – eine Phase III Studie
Prüfärzte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zentrum 5201 : Balve ▪ Zentrum 5202 : Rhaderfehn ▪ Zentrum 5203 : Deggingen ▪ Zentrum 5204 : Essen ▪ Zentrum 5205 : Neuenrade ▪ Zentrum 5206 : Werdohl ▪ Zentrum 5207 : Neuenrade ▪ Zentrum 5208 : Altena ▪ Zentrum 5209 : Fröndenberg ▪ Zentrum 5210 : Balve ▪ Zentrum 5211 : Menden ▪ Zentrum 5212 : Warendorf
Prüfzentren	12 Zentren in Deutschland
Publikationen	–
Prüfungszeitraum	Datum des ersten Probandeneinschlusses : 20.12.2010 Datum des letzten Studienabschlusses : 02.05.2011
Klinische Phase	Phase III der klinischen Prüfung
Ziel der Prüfung	Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Angocin® Anti-Infekt N versus Placebo in der Prophylaxe von Erkrankungen des Atemwegtraktes
Methodik	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebokontrollierte, Parallelgruppenstudie mit drei Therapiearmen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Angocin® Anti-Infekt N 3x2 Filmtabletten ▪ Angocin® Anti-Infekt N 2x2 Filmtabletten ▪ Placebo
Anzahl der Probanden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geplant : N=324 ▪ Screened : N=371 ▪ Randomisiert: N=351 ▪ Completers : N=342
Diagnose und wesentliche Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zumindest 2 akute Infekte des Atemwegtraktes in der vorangegangenen Erkältungssaison ▪ Lebensalter: 18 – 75 Jahre ▪ Schriftliche Einverständniserklärung.
1. Prüfpräparat	ANGOCIN® Anti-Infekt N
Dosis	3x2 Filmtabletten täglich
Anwendungsform	oral
Chargen-Nr.	101220
Dauer der Behandlung	12 Wochen

2. Prüfpräparat	ANGOCIN® Anti-Infekt N
Dosis	2x2 Filmtabletten täglich + 1x2 Placebo-Filmtabletten täglich
Anwendungsform	oral
Chargen-Nr.	101220
Referenzpräparat	ANGOCIN® Anti-Infekt N – Placebo
Dosis	3x2 Filmtabletten täglich
Anwendungsform	oral
Chargen-Nr.	101220
Zielkriterien der Auswertung	
Wirksamkeitskriterien	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Als primäres Wirksamkeitskriterium gilt die Häufigkeit des Auftretens von Erkältungsepisoden.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der Beschwerdetage im Falle des Auftretens einer Erkältungsepisode (d.h. es werden Probanden mit aufgetretenen Episoden verglichen) ▪ Intensität der aufgetretenen Erkältungsepisode in der Dokumentation des Arztes ▪ Intensität der aufgetretenen Erkältungsepisode in der Dokumentation des Probanden (Infekttagebuch) ▪ Art des Infektes.
Arzneimittelsicherheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inzidenzen der UEs und SUEs ▪ Anzahl der Wochen in denen das Medikament nicht gut vertragen worden ist ▪ Labor ▪ Vitalparameter.
Statistische Methoden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deskriptive Statistik ▪ Fisher's exakter Test, χ^2-Test ▪ Kruskal-Wallis-Test, F-Test (ANOVA) ▪ U-Test ▪ Logrank-Test, Kaplan-Meier-Plot ▪ Cochran-Armitage-Trend-Test ▪ Jonckheere-Terpstra-Test ▪ Mantel-Haenszel Schätzer für odds ratios ▪ Cochran-Mantel-Haenszel-Test ▪ Breslow-Day-Test ▪ Signifikanzniveau $\alpha=0.05$ zweiseitig.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden in 4 Auswertungskollektiven dargestellt:

- ITT nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege (\leq Tag 7)
- ITT gemäß Protokoll (= Gesamtkollektiv)
- PP nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege (\leq Tag 7)
- PP gemäß Protokoll.

Die Infektraten werden zum einen als Inzidenzen nach 12 Wochen

- im Cochran-Armitage-Test auf monotonen Trend (Angocin 3x2 \rightarrow Angocin 2x2 \rightarrow Placebo; abnehmend)
- im Paarvergleich Angocin 3x2 versus Placebo, gefolgt von Angocin 2x2 versus Placebo mittels Fisher's exaktem Test / χ^2 -Test

geprüft, zum anderen paarweise in ihrer zeitlichen Tendenz (Logrank-Test, Kaplan-Meier-Plot). Das Urteil zur Wirksamkeit wird in denselben Kollektiven mittels Jonckheere-Terpstra-Trend-Test geprüft.

- ITT nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege (\leq Tag 7)

Die Infektraten betragen

- Angocin 3x2: 13.3%
- Angocin 2x2: 18.4%
- Placebo : 25.6%.

Testergebnisse:

- Cochran-Armitage: $p=0.0171$ (signifikanter monotoner Trend)
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.0203$ (signifikanter Unterschied)
- Fisher's exakter Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.2066$
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.3640$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.0160$ (signifikanter Unterschied)
- Logrank-Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.1584$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.2929$.

- ITT gemäß Protokoll

Die Infektraten betragen

- Angocin 3x2: 16.2%
- Angocin 2x2: 20.5%
- Placebo : 25.6%.

Testergebnisse:

- Cochran-Armitage: $p=0.0764$
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.1075$
- Fisher's exakter Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.4381$
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.4999$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.0831$
- Logrank-Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.3369$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.4216$.

■ PP nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege (\leq Tag 7)

Die Infektraten betragen

- Angocin 3x2: 12.7%
- Angocin 2x2: 18.6%
- Placebo : 24.3%.

Testergebnisse:

- Cochran-Armitage: $p=0.0266$ (signifikanter monotoner Trend)
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.0371$ (signifikanter Unterschied)
- Fisher's exakter Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.3307$
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.2710$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.0258$ (signifikanter Unterschied)
- Logrank-Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.2616$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.2426$.

■ PP gemäß Protokoll

Die Infektraten betragen

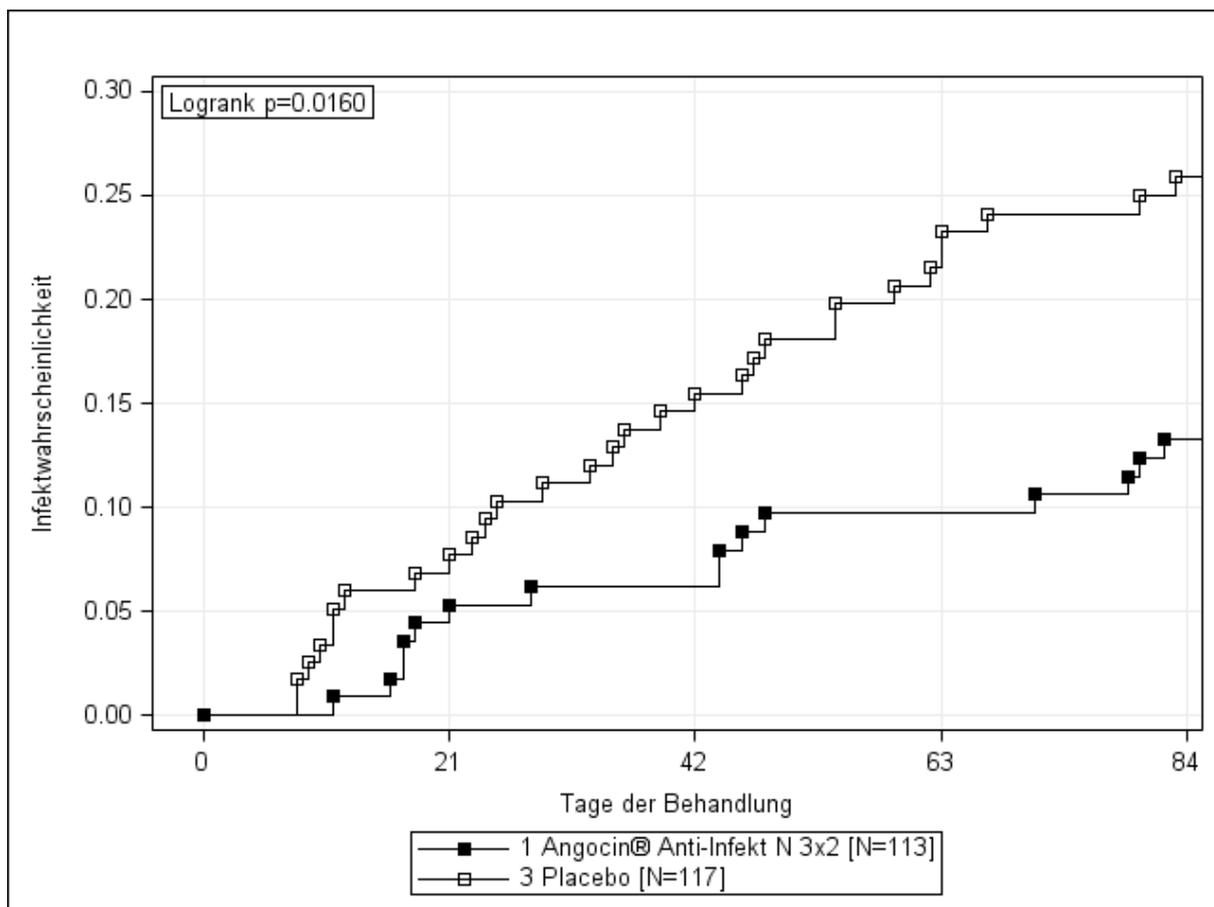
- Angocin 3x2: 15.0%
- Angocin 2x2: 20.0%
- Placebo : 24.3%.

Testergebnisse:

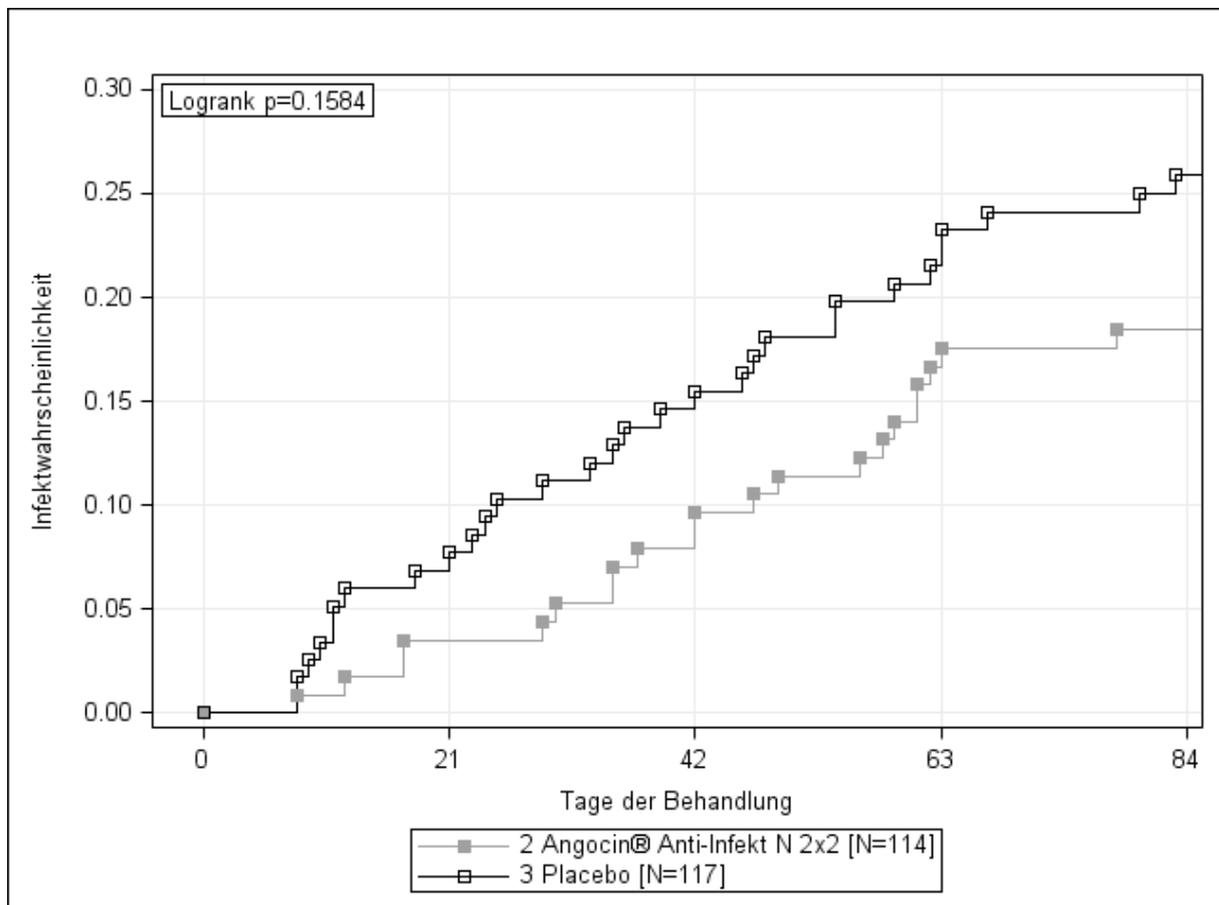
- Cochran-Armitage: $p=0.0811$
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.0936$
- Fisher's exakter Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.5218$
- Fisher's exakter Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.3850$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Placebo: $p=0.0892$
- Logrank-Test Angocin 2x2 vs. Placebo: $p=0.4114$
- Logrank-Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.3554$.

Die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Infektraten werden durch zwei Kaplan-Meier-Plots im ITT-Kollektiv nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege visualisiert:

Kaplan-Meier-Plot der Zeitspanne zwischen Randomisierung und Beginn der Erkältungs-episode nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege ≤ Tag 7: Angocin® Anti-Infekt N 3x2 versus Placebo [ITT]



Kaplan-Meier-Plot der Zeitspanne zwischen Randomisierung und Beginn der Erkältungs-episode nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege \leq Tag 7: Angocin® Anti-Infekt N 2x2 versus Placebo [ITT]



Die simultane Auswertung des Urteils zur Wirksamkeit mittels Jonckheere-Terpstra-Test auf monotonen Trend liefert eine signifikante Diskriminierung der 3 Anwendungsgruppen ($p=0.0173$) im ITT-Kollektiv, und zwar sowohl nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege (\leq Tag 7) als auch gemäß Protokoll; denn beide Auswertungen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der fehlenden Angaben: Infekte \leq Tag 7 sind uneingeschränkt seitens der Prüfer als nicht beurteilbar eingestuft worden.

Urteil	Angocin 3x2	Angocin 2x2	Placebo
sehr gut	69.0%	56.6%	56.3%
gut	18.6%	24.8%	17.9%
mäßig	2.7%	7.1%	8.0%
nicht zufriedenstellend	7.1%	8.0%	8.9%
wirkungslos	2.7%	3.5%	8.9%
nicht beurteilbar ¹	–	1	5
nicht beurteilbar ²	4	4	5

[¹: nach Ausschluss früher Infekte (\leq Tag 7); ²: nach Protokoll]

Im Paarvergleich Angocin 3x2 vs. Placebo des Urteils zur Wirksamkeit bestehen gleichfalls signifikante Unterschiede ($p=0.0205$). Insgesamt werden die Gruppenunterschiede hinsichtlich des Arzturteils in den vier Gruppen wie folgt getestet, stets mit gleicher Tendenz Angocin 3x2 > Angocin 2x2 > Placebo (" $>$ " = bessere Beurteilung):

- ITT nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege (\leq Tag 7)
 - Jonckheere-Terpstra-Trend-Test : $p=0.0173$ (signifikanter monotoner Trend)
 - U-Test Angocin 3x2 vs. Placebo : $p=0.0205$ (signifikanter Unterschied)
 - U-Test Angocin 2x2 vs. Placebo : $p=0.54940$
 - U-Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.0609$.

- ITT gemäß Protokoll: wie vorher

- PP nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege (\leq Tag 7)
 - Jonckheere-Terpstra-Trend-Test : $p=0.0238$ (signifikanter monotoner Trend)
 - U-Test Angocin 3x2 vs. Placebo : $p=0.0278$ (signifikanter Unterschied)
 - U-Test Angocin 2x2 vs. Placebo : $p=0.5623$
 - U-Test Angocin 3x2 vs. Angocin 2x2: $p=0.0742$.

- PP gemäß Protokoll: wie vorher.

Die Sekundärparameter der Infekte (Infektdiagnose, Intensität, Dauer) weisen keine gravierenden Therapiedifferenzen auf. Leichte Unterschiede bestehen hinsichtlich der Diagnose – allerdings betreffen diese in erster Linie Angocin 2x2, nicht den primären Vergleich Angocin 3x2 versus Placebo. Die Intensität wird überwiegend als moderat bezeichnet, die Dauer beträgt im Median 10 – 11 Tage.

Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit

- In der Behandlungsphase sind bei

- Angocin 3x2: N=14 (12.0%; 16 Ereignisse)
- Angocin 2x2: N= 9 (7.7%; 12 Ereignisse)
- Placebo : N=17 (14.5%; 22 Ereignisse)

Probanden unerwünschte Ereignisse aufgetreten ($p=0.2509$). Es überwiegen Infektionen (insgesamt 10 Probanden) und Laborveränderungen (insgesamt 8 Probanden; vor allem CRP-Erhöhungen).

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei

- Angocin 3x2: N=2 (1.7%)
- Angocin 2x2: N=1 (0.9%)
- Placebo : N=3 (2.6%)

Probanden registriert ($p=0.6013$). Folgende Reaktionen wurden beobachtet:

- Angocin 3x2: 1x CRP erhöht (Kausalzusammenhang nicht zu beurteilen)
- Angocin 3x2: 1x generalisierter Pruritus (Kausalzusammenhang nicht zu beurteilen)
- Angocin 2x2: 1x Diarrhoe (Kausalzusammenhang wahrscheinlich)
- Placebo : 1x Erkrankung des Magens (Kausalzusammenhang wahrscheinlich)
- Placebo : 1x Herzrhythmusstörungen (Kausalzusammenhang nicht zu beurteilen)
- Placebo : 1x Lippe geschwollen (Kausalzusammenhang möglich).

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in einem Fall registriert (stationäre Einweisung wegen Rückenschmerzen). Ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation Angocin 3x2 wurde ausgeschlossen.
- In keinem Falle wurden klinisch signifikante Laborveränderungen mit der Prüfmedikation in Zusammenhang gebracht.
- Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Laborparameter registriert.
- Die Verträglichkeit ist in jeder Anwendungsgruppe in $\geq 94.0\%$ der Probanden "gut" beurteilt worden. Unter ANGOCIN[®] Anti-Infekt N werden keinerlei Nachteile gegenüber Placebo bzgl. der Verträglichkeit ermittelt.

Schlussfolgerungen

In dieser GCP-konformen Studie wurden Angocin 3x2, Angocin 2x2 und Placebo unter doppelblinden Bedingungen hinsichtlich ihrer Sicherheit und protektiven Wirksamkeit miteinander verglichen.

Angocin erwies sich als gut verträglich. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei

- Angocin 3x2: N=2 (1.7%)
- Angocin 2x2: N=1 (0.9%)
- Placebo : N=3 (2.6%)

Probanden registriert (p=0.6013). Folgende Reaktionen wurden beobachtet:

- Angocin 3x2: 1x CRP erhöht (Kausalzusammenhang nicht zu beurteilen)
- Angocin 3x2: 1x generalisierter Pruritus (Kausalzusammenhang nicht zu beurteilen)
- Angocin 2x2: 1x Diarrhoe (Kausalzusammenhang wahrscheinlich)
- Placebo : 1x Erkrankung des Magens (Kausalzusammenhang wahrscheinlich)
- Placebo : 1x Herzrhythmusstörungen (Kausalzusammenhang nicht zu beurteilen)
- Placebo : 1x Lippe geschwollen (Kausalzusammenhang möglich).

Hinsichtlich der Wirksamkeit wurden deutliche Unterschiede im Sinne eines monotonen Trends

Angocin 3x2 > Angocin 2x2 > Placebo (">" = effektiver)

ermittelt. Die statistische Validierung dieses Trends wird durch "frühe Infekte der Atemwege" (\leq Tag 7) beeinträchtigt, die sich inhomogen auf die Gruppen – zugunsten von Placebo – verteilen. Aus diesem Grunde sind neben ITT und PP gemäß Protokoll die entsprechenden Wirksamkeitskollektive

- ITT nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege \leq Tag 7
- PP nach Ausschluss früher Infekte der Atemwege \leq Tag 7

eingeführt worden. Die Analysen dieser Kollektive zeigen, dass wenige frühe Infekte für das insignifikante Ergebnis der geplanten Auswertung verantwortlich zu machen sind. Im Urteil zur Wirksamkeit erweisen sich die frühen Abbrüche als "nicht beurteilbar". Die beurteilbaren Probanden zeigen die signifikante Überlegenheit von Angocin versus Placebo im Sinne eines monotonen Trends sowie im Paarvergleich Angocin 3x2 versus Placebo sowohl im ITT- als auch im PP-Kollektiv.