

Titel der Studie	<p>AUGUST-2:</p> <p>Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und kritischer Extremitätenischämie – Register und randomisierte klinische Studie zu Urokinase</p>
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IIIb
An der klinischen Prüfung beteiligte Institutionen:	
Sponsor / Vertreter	<p>GWT-TUD GmbH</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Blasewitzer Str. 43, 01307 Dresden</p> <p>[REDACTED]</p>
Leiter der klinischen Prüfung	<p>[REDACTED]</p> <p>Städtisches Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt</p> <p>II. Medizinische Klinik</p> <p>Friedrichstr. 41, 01067 Dresden</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Hauptprüfer in verschiedenen Zentren	<p>- [REDACTED]</p> <p>Diabetes Klinik Bad Mergentheim</p> <p>Theodor-Klotzbücher-Str. 12, 97980 Bad Mergentheim</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>- [REDACTED]</p> <p>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier</p> <p>Nordallee 1, 54292 Trier</p> <p>[REDACTED]</p> <p>- [REDACTED]</p> <p>Klinikum Stuttgart, Bürgerhospital</p> <p>Tunzhofer Str. 14-16, 70191 Stuttgart</p> <p>[REDACTED]</p> <p>- [REDACTED]</p> <p>Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden</p>

Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

[REDACTED]

- [REDACTED]

Städtisches Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Industriestr. 40, 01129 Dresden

[REDACTED]

- [REDACTED]

ASKLEPIOS Westklinikum Hamburg
Suurheid 20, 22559 Hamburg

[REDACTED]

- [REDACTED]

Weißeritztal Kliniken GmbH
E-Mail: Bürgerstr. 7, 01705 Freital

[REDACTED]

- [REDACTED]

HELIOS Krankenhaus Leisnig
Colditzer Str. 48, 04703 Leisnig

[REDACTED]

- [REDACTED]

Klinikum Chemnitz gGmbH
Bürgerstr. 2, 09113 Chemnitz

[REDACTED]

- [REDACTED]

Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge
Herzbergstr. 79, 10365 Berlin

[REDACTED]

- [REDACTED]

Klinikum Dortmund gGmbH
Münsterstr. 240, 44145 Dortmund

[REDACTED]

- [REDACTED]

Universitätsklinikum Leipzig AöR
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

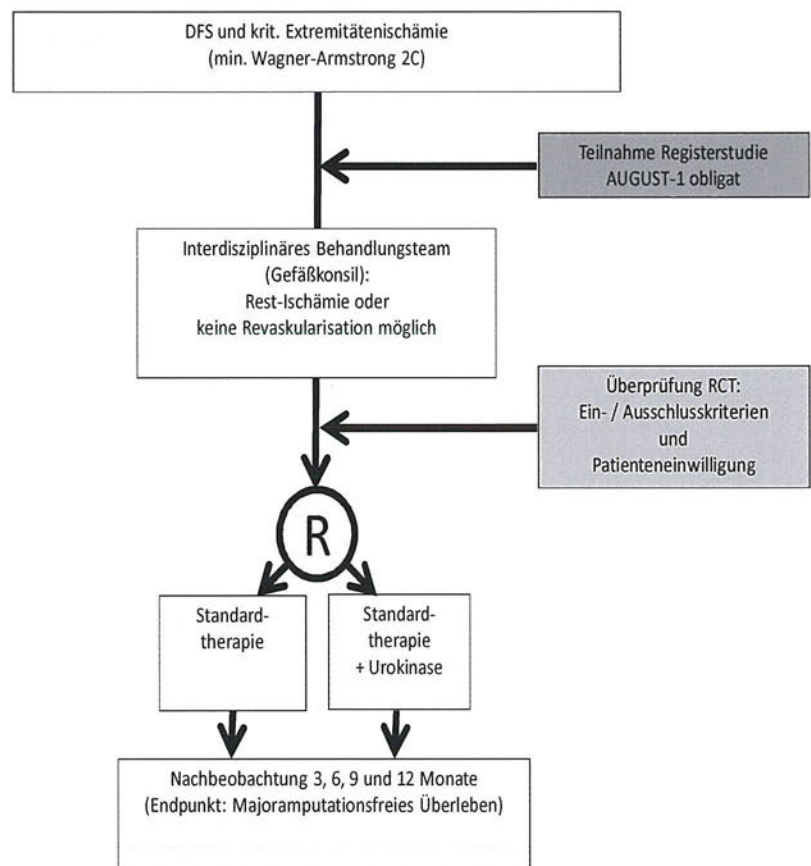
[REDACTED]

	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 20px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> - <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div> <p>Stiftungsklinikum Mittelrhein Hospitalgasse 2, 56154 Boppard</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 50px;"></div>
Studienzentren:	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes Klinik Bad Mergentheim - Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier - Klinikum Stuttgart, Bürgerhospital - Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden - Städtisches Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt - ASKLEPIOS Westklinikum Hamburg - Weißeritztal Kliniken GmbH - HELIOS Krankenhaus Leisnig - Klinikum Chemnitz gGmbH - Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge - Klinikum Dortmund gGmbH - Universitätsklinikum Leipzig AÖR - Stiftungsklinikum Mittelrhein
Veröffentlichung der Studie (Reference)	keine
Synopsis/ Prüfplan	<p>Synopsis Version 29.08.2011: siehe Anlage 1</p> <p>Prüfplan:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Aktuelle Version: 29.08.2011 · Vorherige Versionen: 12.04.2011
Studienzeitraum	<p>Studienbeginn = FPFV: 17.08.2011</p> <p>Vorzeitiger Abbruch und Ende der Nachbeobachtung für alle Patienten: 22.11.2012.</p>
Studienziele	Nachweis einer Verlängerung des majoramputationsfreien Überlebens durch eine niedrig dosierte Urokinasetherapie als tägliche Kurzinfusion mit 10 bis 21 Dosen über max. 30 Tage im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie
Primärer Zielparameter	Verlängerung des majoramputationsfreien Überlebens in der Urokinasegruppe gegenüber der Gruppe, die mit der Standardtherapie behandelt wurde

Sekundäre Zielparameter

- Majoramputationsfreies Überleben ein Jahr nach Randomisierung
- Majoramputation
- Gesamtmortalität nach 12 Monaten
- Minoramputation
- Anzahl der Revisionseingriffe bei Minoramputation
- Abheilung der Zielläsionen (DFS)
- Neue Läsionen an dem betroffenen Bein (Indexbein)
- Neue Läsionen an einem zuvor nicht betroffenen Bein (nicht Indexbein)
- Wirksamkeit bei Dialysepatienten

Für jedes der definierten Zielkriterien wird a) die Ereignisrate pro Jahr und b) die kumulative Inzidenz über den Behandlungszeitraum berechnet

Studiendesign
Projektaufbau:


Beim Studiendesign handelt es sich um eine in ein Register eingebettete randomisierte, kontrollierte Studie (RCT). Alle Patienten, die in die RCT eingeschlossen werden sind gleichzeitig auch Teil des Registers (siehe Projektaufbau). Es gibt allerdings Patienten die zwar im Register

dokumentiert werden, aber z.B. aufgrund einer gelungenen Revaskularisation oder niedriger Fibrinogenspiegel nicht in die RCT aufgenommen werden können.

Grund für das Design ist die klinische Notwendigkeit der Erhebung von Daten zur Frage, in wieweit die Patienten dieser randomisierter kontrollierten Studie für Patienten mit diabetischen Fußsyndrom und kritischer Extremitätenischämie repräsentativ sind. Darüber hinaus wird beantwortet, wie sich die Patienten der kontrollierten Studie evtl. von anderen Patienten unterscheiden und wie der therapeutische Erfolg anderer Strategien zu bewerten ist.

- Design: prospektive, randomisierte, offene, multizentrische, Studie zum Nachweis der Überlegenheit der Therapie mit Urokinase
- Studienbehandlung: Standardtherapie + Urokinase vs. Standardtherapie
- Methode der Verblindung: offen
- Art der Kontrolle: Alle Patienten der Kontrollgruppe erhalten die Standardtherapie zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie „Typ-2-Diabetes-Fußkomplikationen“ Version 2.8, Februar 2010 (siehe Prüfplan, Version 29.08.2011, Kapitel 13.2).
- Methode der Zuordnung zum Behandlungsarm:
Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien werden die Patienten durch eine einfache, nicht eingeschränkte Randomisierung auf die Behandlungsgruppen verteilt. Die Sequenz der Randomisation wird von einer nicht in die Studie involvierten Person für die beiden Behandlungsgruppen erstellt. Die Einhaltung der zugeordneten Nummern wird während des Monitorings in den Studienzentren geprüft. Die Randomisierung erfolgt zentral.
- Zu Studienbeginn muss sich ein Zentrum festlegen, ob es bei Patienten, die für eine Randomisierung Urokinase vs. Standardtherapie in Frage kommen, grundsätzlich eine Prostanoid-Therapie durchführt.
- Unabhängig von dem Ergebnis der Zuordnung des Patienten zu einem Behandlungsarm, muss das Zentrum vor Randomisierung eines einzelnen Patienten erneut deklarieren, ob der individuelle Patient Prostaglandine bekommt.

Tätigkeit des Data Safety Monitoring Board:

- Der Sponsor hatte die Berufung eines DSMB vorgesehen und dieses einberufen. Das DSMB besteht aus 3 Personen mit Erfahrung in der Sicherheitsbewertung von klinischen Ereignissen in der untersuchten Indikation.
- Das DSMB bewertete kontinuierlich alle schwerwiegenden Blutungen, die während und bis zu 24 Stunden nach Absetzen

der Urokinasetherapie auftreten.

Zusätzlich zur fortlaufenden Bewertung schwerwiegender Blutungsereignisse werden nach Einschluss von 50, 100, 150 und 200 randomisierten und die Therapiephase durchlaufenen Patienten Sicherheitsmonitoring durchgeführt, in denen zusätzlich zu den schwerwiegenden Blutungen die Mortalität sowie alle anderen dokumentierten SAEs betrachtet werden.

Prüfmedikation / Behandlungsstrategie

INN:	Urokinase
Handelsname:	Urokinase HS medac
Stoffgruppe:	Fibrinolytikum
Bestandteile:	Eine Durchstechflasche Urokinase HS medac mit 1 enthält 500.000 I.E. Urokinase
Zusatzstoffe:	Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Human-Albumin
Darreichungsform:	Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung
Anwendung:	Zur intravenösen Injektion
Aussehen:	Farbloses bis leicht gelbliches Pulver
Lösung:	Der Inhalt einer Durchstechflasche wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke in Lösung gebracht.

Derzeit ist Urokinase als Fibrinolytikum zur Behandlung peripherer arterieller Thrombosen, akuten und subakuten Thrombosen tiefer Venen, Lungenembolien und thrombosierter arteriovenöser Shunts zugelassen (ATC-Code: B01AD04).

Die Lagerung erfolgt bei Zimmertemperatur (bis 25°C) auf der Station, auf der die Behandlung durchgeführt wird. Dabei ist sicher zu stellen, dass der Zugang nur für autorisiertes Personal möglich ist.

Behandlung / Intervention

Wahl von Dosierung und Zeitpunkt der Verabreichung pro Patient:

Intravenöse Gabe von 1.000.000 I.E. Urokinase als 30 minütige Kurzinfusion über min. 10 bis zu 21 Tage innerhalb von max. 30 Tagen nach Randomisierung. Ein bestimmter Zeitpunkt für die tägliche Verabreichung ist nicht vorgesehen.

Bei einem Fibrinogenwert von $< 2,5$ g/l wird die Urokinasedosierung auf 500.000 I.E. reduziert und bei einem Fibrinogenwert $\leq 1,6$ g/l unterbrochen.

Bei Patienten nach Minoramputation wird die Dosis in den ersten 5 Tagen der Urokinaseapplikation auf 500.000 IE reduziert und über einen Zeitraum von 6 Stunden verabreicht.

Vergleichsbedingung / -medikation

Alle Patienten der Kontrollgruppe erhalten die Standardtherapie zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie „Typ-2-Diabetes-Fußkomplikationen“ Version 2.8, Februar 2010 (siehe Prüfplan, Version 29.08.2011, Kapitel 13.2).

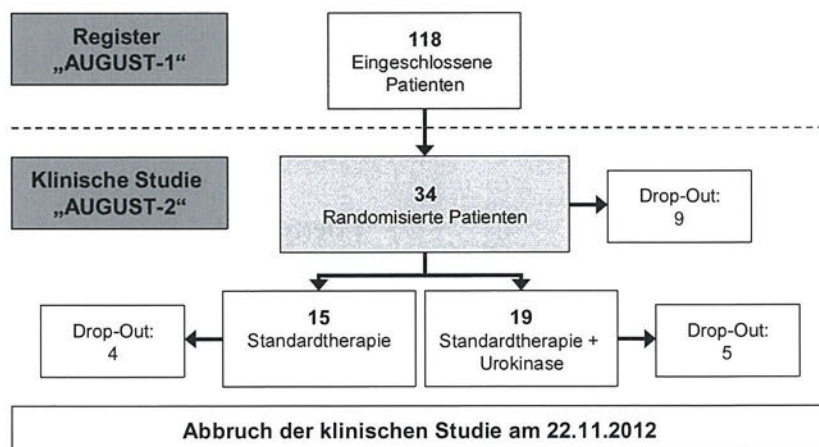
Gesamtzahl Patienten

Geplante Fallzahl:

Zur Fallzahlplanung wird angenommen, dass mit der Standardtherapie eine majoramputationsfreie Überlebensrate nach 1 Jahr von 40% erreicht werden kann. Eine Erhöhung dieser Rate auf 60% wird als klinisch so relevant angesehen, dass sie - falls vorhanden - mit einer Power von 80% als statistisch signifikant detektiert werden soll. Zusätzlich wird angenommen, dass über den Nachbeobachtungszeitraum etwa 10% der Patienten nach 12 Monaten „lost-to Follow-up“ sind.

Unter diesen Annahmen werden zur statistischen Analyse 192 Patienten im Full-Analysis-Set benötigt. Dazu müssen bei einem Drop-Out von 10% 211 Patienten randomisiert werden.

Studienpopulation



Es erfolgte der Einschluss von 34 Patienten. Davon erhielten 19 Patienten laut Randomisierung Urokinase und Standardtherapie sowie 15 Patienten nur die Standardtherapie. Als Drop-Out innerhalb des Behandlungs- und Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten wurden 9 Patienten ausgeschlossen. Bei 4 Patienten trat ein SAE ein, davon bei 3 Patienten ein laut Prüfplan als schwere Blutung definiertes SAE. Alle 3

Patienten mit schwerer Blutung sind ohne Beeinträchtigung bzw. Folgeschädigungen wieder hergestellt gewesen.

Bei 2 dieser Patienten mit schweren Blutungen erfolgte eine Verletzung der im Prüfplan vorgegebenen Gerinnungshemmenden Begleittherapie bzw. ein falsches Handling bei erforderlicher Biopsie.

Aufstellung der Abweichungen nach Kategorien (AE, SAE, Drop-Out):
siehe Anlage 2

Definition der Auswertungspopulationen:

Es erfolgt keine statistische Auswertung aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie am 22.11.12.

Einschlusskriterien

lt. Prüfplan, Version 29.08.2011:

- Patienten ≥ 18 Jahre mit Diabetes und angiopathischem oder angioneuropathischem diabetischem Fußsyndrom mit kritischer Extremitätenischämie (mindestens Wagner-Armstrong Stadium 2C)
→ *Nachweis durch ALP, Dopplerkurve auf Knöchelebene, Knöchelverschlussdruck, Zehenverschlussdruck (davon mind. 1 pathologisch), TcPO₂*
- Teilnahme am Register AUGUST-1
- Keine Revaskularisation möglich oder Rest-Ischämie nach Revaskularisation (ALP mit Kollateralkurve, Poststenosekurve oder stummer Kurve oder ABI $< 0,9$ oder Dopplerkurve mit Stenosecharakter oder fehlend, TcPO₂ < 30 mmHg)
- persistierende Ulzerationen trotz Antibiose, Blutzuckereinstellung und Wunddebridement
- erwarteter weiterer stationärer Aufenthalt von mindestens 3 Wochen (antibiotische Therapie sowie Druckentlastung)
- Fibrinogen ≥ 4.0 g/l
- schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien

lt. Prüfplan Version, 29.08.2011:

- voraussichtliche Lebenserwartung < 1 Jahr
- frühere Majoramputation
- Behandlungsstrategie Majoramputation nach interdisziplinärem Behandlungsteam
- Vorbehandlung der aktuellen Episode von diabetischem Fußsyndrom mit Urokinase (Gestattet ist das im Zusammenhang mit der Revaskularisation wobei der Abstand zur Randomisierung dann minimal 7 Tage betragen darf)
- Mechanischer Herzklappenersatz
- zerebrales Ereignis mit CT-Veränderung innerhalb der letzten 3 Monate

- nicht sanierte, proliferative Retinopathie
- unkontrollierbarer Hypertonus (syst. RR > 180 mmHg, diast. RR > 100 mmHg)
- hämorrhagische Diathese (Spontan-Quick < 50%, Spontan-PTT > 40 s, Thrombozyten < 100 Gpt/l)
- gastrointestinale Blutungen oder Ulzera in den letzten 4 Wochen
- reverse Bypass Operation
- Vorhandensein sonstiger Gegenanzeigen für eine Urokinasetherapie entsprechend der aktuellen Fachinformation
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- mangelnde Compliance
- Schwangerschaft; Gebärfähige Frauen müssen Maßnahmen zur sicheren Schwangerschaftsverhütung ergreifen. Als sichere Verhütungsmethoden gelten die Hormonspirale (IUD), Hormonimplantate, Dreimonatsspritze, die kombinierte Pille (Östrogene und Gestagene), der Vaginalring oder ein vasktomierter Partner

Ausschlusskriterien entsprechend der Fachinformation Urokinase

- bei Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff Urokinase oder einen der sonstigen Bestandteile von Urokinase,
- bei allen Formen verminderter Blutgerinnungsfähigkeit, insbesondere Spontanfibrinolyse, hämorrhagische Diathese und gleichzeitige Therapie mit oralen Antikoagulantien,
- bei akuten cerebrovaskulären Ereignissen (z. B. cerebraler Insult, TIA), insbesondere intrakranielle Blutungen,
- bei intrakraniellen Neoplasien, Aneurysmen oder arteriovenösen Mißbildungen der Cerebralarterien,
- bei Aneurysma dissecans,
- bei manifester klinisch relevanter Blutung,
- bei erhöhter Blutungsbereitschaft infolge von:
 - Magen-Darm-Erkrankungen, z. B. Malignomen, Ulcus ventriculi sive duodeni, akute Colitis ulcerosa,
 - Erkrankungen des Urogenitaltraktes, z. B. Malignome, Urolithiasis,
 - Lungenerkrankungen, z. B. kavernöse Tuberkulose oder Bronchiektasen,
 - schweren Lebererkrankungen, z. B. Leberzirrhose, Ösophagusvarizen, schweren Nierenerkrankungen.
- innerhalb von 3 Monaten nach einer schweren Blutung (z. B. gastrointestinale, intrakranielle), nach einem schweren Trauma oder einem größeren chirurgischen Eingriff (z. B. koronare Bypass-Operation, intrakranielle oder intraspinale Eingriffe oder Traumen),

	<ul style="list-style-type: none"> - in den ersten 4 Wochen post partum, - Abort, - Abortus imminens, - Verdacht auf Placenta praevia, - nach Punktion eines nicht komprimierbaren Gefäßes, - innerhalb von 10 Tagen nach Organbiopsie; Lumbalpunktion; längerfristige externe Herzmassage; kürzlich erfolgte intramuskuläre Injektion, - bei therapeutisch nicht beeinflussbarer schwerer, arterieller Hypertonie (systolisch über 200 mmHg, diastolisch über 100 mmHg, Fundus hypertonicus III und IV), - bei hämorrhagischer Retinopathie oder anderen Erkrankungen des Auges mit Blutungsneigung, - bei akuter Pankreatitis, Perikarditis, bakterielle Endokarditis, - bei Sepsis.
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> - Es wurden 34 Patienten eingeschlossen, davon 13 weibliche und 21 männliche. Das Alter der Patienten lag zwischen 57 und 85 Jahren. - - Es erfolgt keine statistische Auswertung aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie am 22.11.12.
Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> - 5 Patienten wurden bis 12 Monate nach beobachtet, davon sind 0 (Null) Patienten verstorben und es wurde 1 Patient Majoramputiert. - Majoramputationsfrei überlebten von den 12 Monate nach beobachteten Patienten 4, davon erhielten 3 Patienten die Standardtherapie+ Urokinase und 1 Patient die Standardtherapie. - Zielparameter „Verlängerung des majoramputationsfreien Überlebens“ für Follow up Phase wird statistisch nicht ausgewertet aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs am 22.11.12..
Sicherheit	<p>Zur Beurteilung der Sicherheit werden in der Therapiephase alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Therapiebedingte Blutungskomplikationen werden in der Therapiephase explizit abgefragt. Ebenso wird das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im gesamten Studienverlauf zu jeder Kontrolluntersuchung dokumentiert.</p> <p>Im Therapiearm Standardtherapie + Urokinase wird die tägliche Dosierung von Urokinase der Fibrinogenkonzentration angepasst, um das Risiko von Blutungskomplikationen zu minimieren. Ansonsten sind neben körperlichen Untersuchungen keine studienspezifischen Untersuchungen zur Sicherheit während der Therapiephase vorgesehen.</p>

Analyse der Unerwünschten Ereignisse

Übersicht siehe Anlage 2: Aufstellung der Abweichungen nach Kategorien (AE, SAE, Drop-Out)

Auflistung der Todesfälle und der Schweren Unerwünschten Ereignisse

Übersicht siehe Anlage 3: Cumulative Line Listing of Serious Adverse Events

- Patient [REDACTED] Todesfall am 19.10.11, der als 1 SAE laut Prüfplan registriert ist. Der Patient war am 18.10.11 in die Studie aufgenommen worden und hatte bis zum Todeszeitpunkt noch keine Studienmedikation erhalten. Die Todesursache lag in der Grunderkrankung: akuter Myokardinfarkt bei zugrunde liegender schwerer generalisierter Atherosklerose.
- Bei 4 Patienten trat ein SAE ein, davon bei 3 Patienten ein laut Prüfplan als schwere Blutung definiertes SAE. Alle 3 Patienten mit schwerer Blutung sind ohne Beeinträchtigung bzw. Folgeschädigungen wieder hergestellt gewesen.
- Auflistung der schweren Blutungen:
 - [REDACTED] Ereignis am 25.09.12
 - [REDACTED] Ereignis am 30.06.12
 - [REDACTED] Ereignis am 13.08.12

Der Einschluss und die erfolgte SAE-Meldung zu Patient [REDACTED] erfolgten Protokoll gemäß. Die Patienten [REDACTED] und [REDACTED] wurden mit nicht Protokoll gemäßer Begleitmedikation oder mit nicht ausreichendem zeitlichen Abstand der Therapie nach Organbiopsie bzw. perkutaner transluminaler Angioplastie in die Studie eingeschlossen bzw. weiterbehandelt mit der Studienmedikation. Dadurch war das Blutungsrisiko für diese Patienten erhöht. Im Behandlungsverlauf traten bei beiden Patienten dann schwerwiegende Blutungen am 30.06.12 bzw. 13.08.12 auf, die aber erst am 16.10.12 bei einem Monitoringbesuch durch den Prüfarzt gemeldet wurden. Diese verspäteten SAE-Meldungen stellte eine weitere Protokollverletzung im Zentrum 15.

Das Zentrum 15 wurde am 14.11.2012 nach Aufforderung durch das BfArM vom 14.11.2012 geschlossen.

Im Hinblick auch auf die nicht planmäßig verlaufende Rekrutierung (bisher 34 Patienten von geplanten 112 in diesem Zeitraum) und der Vorfälle am Zentrum 15 entschied sich der Sponsor, die Studie am 22.11.12 vorzeitig abubrechen.

(Ausführliche Begründung siehe unter „Abbruch der Studie“ Seite 15)

Analyse und Diskussion der SAE:

Übersicht: siehe Anlage 4: DSUR-Berichte 1 und 2

Die Blutung bei Patient [REDACTED] war nicht vorhersehbar, steht im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation und ist als blutungsrelevantes Ereignis zu werten.

Bei Patient [REDACTED] wurde nicht beachtet, dass sowohl die duale Plättchenhemmung ein Ausschlusskriterium darstellt als auch ein nicht ausreichender zeitlicher Abstand zu einer Organbiopsie eingehalten wurde.

Bei Patient [REDACTED] wurde sowohl kein ausreichender Abstand nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie eingehalten als auch eine therapeutische Dosierung von Fraxiparin verabreicht.

Durch diese Protokollverletzungen hatten beide Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko, das bei Einhaltung der Protokollvorgabe so nicht bestanden hätte.

Gemäß Abschnitt 4 der DSMB-Charter ist ein statistisches Frühwarnsystem basierend auf dem Sequential Probability Ratio Test vor Studienstart implementiert wurden. Demzufolge konnte von einem statistischen Signal für eine erhöhte Blutungsrate bei mindestens 3 Ereignissen unter den 19 eingeschlossenen Patienten ausgegangen werden.

Vor dem Hintergrund der protokollkonformen Durchführung wurde im Studienverlauf bis zum Abbruch am 22.11.12 eine Inzidenz schwerer Blutungen von 5.3% (n=1) unter n=19 mit Urokinase behandelten Patienten beobachtet. Die beobachtete, schwere Blutung bei Protokollkonform behandelten Patienten liegt demzufolge vollständig im statistisch definierten Fortsetzungskorridor und lieferte kein statistisches Signal zum Abbruch.

Darüber hinaus ist die Aussagekraft der bis zum Abbruch der Studie dokumentierten Beobachtungen limitiert. So ist die beobachtete Inzidenz von 5.3% unter 19 Patienten mit einem exakten Blyth-Still-Casella 95% Konfidenzintervall von [0.27%, 24.45%] assoziiert. Demzufolge ist selbst eine wahre Blutungsrate von 0.27% noch mit den beobachteten Daten kompatibel.

In der DSMB Charta wurde eine Inzidenz schwerer Blutungen von 2% als für das spezifische Studienkollektiv akzeptabel präspezifiziert. Diese Annahme wurde u.a. auch unter Berücksichtigung der in Weck et al. 2009 berichteten Rate von n=1/76 (1.32%, exaktes Blyth-Still-Casella 95%

Konfidenzintervall [0.068%; 6.49%]) bestimmt. Betrachtet man dieses Konfidenzintervall, so erkennt man, dass die beobachtete Inzidenz von 5.3% immer noch mit dem Ergebnis von Weck et al. 2009 vereinbar ist.

Statistische Methoden

geplante statistische Auswertung:

- Die primäre Zielgröße ist die majormaputationsfreie Überlebenszeit, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und der Majoramputation oder dem Tod (was immer zuerst auftritt). Patienten, die zum Studienende majormaputationsfrei überleben, werden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.
- Die Nullhypothese $H_0: HR=1$ wird gegen die (einseitige) Alternativhypothese $H_1: HR<1$ statistisch getestet. HR bezeichnet dabei die Hazard Ratio, definiert als Quotient aus dem Risiko des Versterbens oder einer Majoramputation unter Urokinase und dem Risiko unter der Standardtherapie.

Auswertungspopulation

- Das Safety-Analysis-Set beinhaltet alle randomisierten Patienten, für die mindestens eine Sicherheitsdokumentation nach Randomisierung vorliegt.
- Das Full-Analysis-Set besteht aus allen randomisierten Patienten, für die mindestens eine Wirksamkeitsdokumentation nach Randomisierung vorliegt.
- Das Per-Protocol-Set besteht aus allen Patienten des Full-Analysis-Sets, mit Ausnahme der Patienten,
 - die die Prüftherapie nicht entsprechend des im Prüfplan (Version 29.08.2011; Kapitel 3.1) beschriebenen Behandlungsplans erhalten haben sowie
 - die bedeutende Abweichungen von den Ein-/ Ausschlusskriterien aufweisen.
- Alle bekannt gewordenen Protokollabweichungen, einschließlich aller Dosismodifikationen, werden gelistet und bezüglich Ihrer Relevanz für den Ausschluss aus einem der o.g. Kollektive dargestellt.
- Aufgrund der Überlegenheitsfragestellung erfolgt der konfirmatorische Nachweis der Überlegenheit im Full-Analysis-Set. Das Per-Protocol-Set dient der Sensitivitätsanalyse.

Es erfolgt keine statistische Auswertung aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs am 22.11.12

Abbruch der Studie am 22.11.2012

Im Verlauf des Jahres 2012 traten bei drei Patienten, die dem Therapiearm Standardtherapie + Urokinasetherapie zugeteilt worden waren, schwerwiegende Blutungen auf.

Dies führte laut der im Prüfplan verankerten Charta zur Einberufung des Data Safety Monitoring Boards am 19.10.2012. Das DSMB hatte eine Bewertung der Ereignisse vorgenommen und in seiner Stellungnahme vom 22.10.2012 zwei der drei schwerwiegenden Blutungen als Folge gravierender Protokollverletzungen angesehen und die Fortführung der Studie mit der Auflage einer Protokollpräzisierung in Form eines Amendments empfohlen.

Das über die Empfehlung des DSMB informierte Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat sich der Meinung des DSMB hinsichtlich der schwerwiegenden Protokollverletzungen bei zwei der drei Patienten mit Blutungskomplikationen angeschlossen. Obwohl es mit der einen verbliebenen Blutung noch keinen statistischen Hinweis für eine durch Urokinase bedingte Erhöhung der Blutungsinzidenz gibt, verlangte das BfArM die Neubewertung von Nutzen und Risiko bzgl. des Therapieregimes und der Begleitmedikationen sowie die Implementierung von Maßnahmen durch den Sponsor, die zukünftige Protokollverletzungen sicher ausschließen sollten.

Da trotz aller Qualitätssicherungsmaßnahmen das zukünftige Auftreten von Protokollverletzungen von Seiten des Sponsors allein nicht völlig ausgeschlossen werden kann und darüber hinaus die tatsächliche Rekrutierungsrate in die AUGUST-2 Studie den Planungen zuletzt in keiner Weise mehr entsprochen hat (34 Patienten eingeschlossen von geplanten 112 für diesen Zeitraum), war der Sponsor nach sorgfältiger Abwägung aller Argumente und Optionen zu dem Ergebnis gekommen, **die Studie AUGUST-2 zum 22.11.2012 abubrechen.**

ZUSAMMENFASSUNG:**ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:**

entfällt

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

entfällt

SCHLUSSFOLGERUNG:entfällt
