
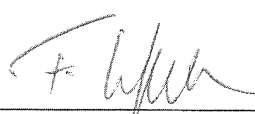
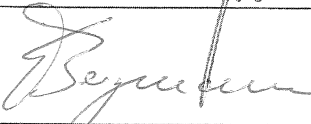




Clinical Study Report (Synopsis ICH E3)

Study Title:	Infertilität und inflammatorische Urogenitalerkrankungen als Folge des Metabolischen Syndroms Männliche Infertilität bei Infektion und Entzündung -MIBIE-	
Study Acronym	LOEWE-MIBIE_B4	
Study Sponsor-ID	5410	
EudraCT No.	2011-000624-16	
CSR Version	V002F	
CSR Date	2015-06-29	
	Date	Signature
Coordinating Principal Investigator Prof. Dr. Thomas Linn	02.07.2015	
Prof. Dr. Florian Wagenlehner	10.07.2015	
Author Dr. Eckhard Bergmann	21.08.2015	
Project-Management Susanne Harnisch	23.08.2015	
Review Sylvia Reinecker	25.08.2015	

Clinical Study Report (Synopsis ICH E3)

Study Title:	Infertilität und inflammatorische Urogenitalerkrankungen als Folge des Metabolischen Syndroms Männliche Infertilität bei Infektion und Entzündung -MIBIE-	
Study Acronym	LOEWE-MIBIE_B4	
Study Sponsor-ID	5410	
EudraCT No.	2011-000624-16	
CSR Version	V002F	
CSR Date	2015-06-29	
	Date	Signature
Coordinating Principal Investigator Prof. Dr. Thomas Linn ----- Prof. Dr. Florian Wagenlehner		
Sponsor Justus Liebig Universität Gießen		
Project-Management Susanne Harnisch		
Review Sylvia Reinecker		
Author Dr. Eckhard Bergmann		

Index

1	Name of Sponsor/Company	3
2	Name of Finished Product	3
3	Name of Active Substance	3
4	Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)	3
5	Title of Study	3
6	Investigators	4
7	Study centre(s)	4
8	Publication (reference)	4
9	Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed	4
10	Phase of development	4
11	Objectives	4
12	Methodology	4
13	Number of patients (planned and analysed)	4
14	Diagnosis and main criteria for inclusion	5
15	Test product, dose and mode of administration, batch number	5
16	Duration of treatment	5
17	Reference therapy, dose and mode of administration, batch number	5
18	Criteria for evaluation: Efficacy, Safety	5
19	Statistical methods	6
20	Summary - Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion	6
21	Date of report	6

Clinical Study Report (Synopsis ICH E3)**1 Name of Sponsor/Company**

Justus Liebig Universität Gießen

2 Name of Finished Product

Simvastatin, Atorvastatin, Fenofibrat, Ramipril, Fosinopril, Carvediol, Valsartan, Metformin, Pioglitazon, ASS, Clopidogrel

3 Name of Active Substance

Simvastatin, Atorvastatin, Fenofibrat, Ramipril, Fosinopril-Natrium und Hydrochlorothiazid, Carvediol, Valsartan, Metforminhydrochlorid, Pioglitazonhydrochlorid, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel

4 Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)

N. A.

5 Title of Study

Infertilität und inflammatorische Urogenitalerkrankungen als Folge des Metabolischen Syndroms - Männliche Infertilität bei Infektion und Entzündung -MIBIE- (V02F, 09.10.2012)

Datum der BfArM Genehmigung / (BfArM Vorlagen Nummer)	07.10.2011/ 4037644	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Amendment Nr. 1	genehmigt am	04.12.2012
Abmeldung der klinischen Prüfung	erfolgte am	03.06.2014
Datum der zustimmenden Ethik Bewertung / Aktenzeichen der FEK (EK Fachbereich Medizin/Gießen).	28.11.2011/ 215/11	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Amendment Nr.1	genehmigt am	11.11.2012
Abmeldung der klinischen Prüfung	erfolgte am	03.06.2014

Beschreibung Amendment Nr. 1:

Main changes were:

- in the intervention and control arm an individual consultation should be part of the study visit
- the definition of "end of study" was added
- the time span for data, collected during screening should be applicable if time from screening to baseline would not excess 10 weeks instead of 6 weeks

6 Investigators

Thomas Linn, Florian Wagenlehner, Adrian Pilatz

7 Study centre(s)

Klinische Forschungseinheit
Medizinische Klinik und Poliklinik 3
Klinikstrasse 33
35392 Gießen

8 Publication (reference)

N.A.

9 Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed

Date of first enrolment: 07.02.2012. Die vorgeschaltete Kohortenstudie, für die 54 Patienten ausgewertet wurden hatte gezeigt, dass der Hauptzielparameter nicht für die geplante Interventionsstudie geeignet war. Dies bedeutete, dass eine völlig neu konzipierte Studie nötig geworden wäre. Dafür standen weder die Sachmittel noch die Rekrutierungszeit innerhalb der genehmigten Rahmenbedingungen zur Verfügung. Daher erfolgte der Studienabbruch am 27.06.2014.

10 Phase of development

Phase IV

11 Objectives

Primär:

- Differenz der Spermatozoenkonzentration im Ejakulat zwischen der Baseline Erhebung und der Erhebung nach 12 Monaten in Millionen/ml.

Sekundär:

- Schwangerschaftsrate primär/ sekundär
- Spermatozoenmotilität (%)
- Normal geformte Spermatozoen (%)
- Entzündungsscore im Ejakulat, bestehend aus den zellulären und humoralen Parametern
- Veränderung der Hormone FSH, LH und Testosteron im Serum im Verlauf
- Ergebnisse der 2-Gläser Probe
- Auswirkungen auf die sonographischen Untersuchungen von Prostata und Hoden
- Einfluss des Alters der Manifestation des metabolischen Syndroms auf die Fertilität
- Beschwerdescores, wie der NIH-CPSI Prostatitis- Fragebogen
- Veränderungen von: Blutdruck, Blutzucker, Blutfette, Körpergewicht, sCRP

12 Methodology

Zwei-armige, monozentrische, randomisierte Studie

13 Number of patients (planned and analysed)

Planned: 15 Patienten pro Studienarm, 30 insgesamt

Analysed: -

14 Diagnosis and main criteria for inclusion

Diagnosis:

Infertilität und inflammatorische Urogenitalerkrankung als Folge von Metabolischem Syndrom

Main criteria for inclusion:

- Alter > 18 Jahre, männlich
- Vorliegen eines metabolischen Syndroms nach den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF):
 - Adipositas: Taillenumfang > 94 cm (Europäer), plus 2 der folgenden vier Kriterien:
 - Triglyzeride > 150 mg/dl (nüchtern)
 - HDL-Cholesterin < 40 mg/dl oder Behandlung mit Lipidsenkern (nüchtern)
 - Blutdruck > 130/> 85 mm Hg oder behandelte Hypertonie
 - Nüchternblutzucker > 100 mg/dl oder vordiagnostizierter Diabetes mellitus

15 Test product, dose and mode of administration, batch number

Beratung und Standardtherapie für das metabolische Syndrom. Visiten alle drei Monate mit Befundkontrolle, Beratung und Standardtherapie für das metabolische Syndrom. Abschlusskontrolle nach 12 Monaten. Die Standardtherapie für das metabolische Syndrom umfasst dabei eine nicht vorgeschriebene Kombination mehrerer unter Punkt 2 und 3 aufgeführten Medikamente/Wirkstoffe.

16 Duration of treatment

12 Monate.

17 Reference therapy, dose and mode of administration, batch number

Beratung und Standardtherapie für das metabolische Syndrom. Abschlusskontrolle nach 12 Monaten. Die Standardtherapie für das metabolische Syndrom umfasst dabei eine nicht vorgeschriebene Kombination mehrerer unter Punkt 2 und 3 aufgeführten Medikamente/Wirkstoffe.

18 Criteria for evaluation: Efficacy, Safety

Efficacy:

- Differenz der Spermatozoenkonzentration im Ejakulat zwischen der Baseline-Erhebung und der Erhebung nach 12 Monaten in Millionen/ml.
- Schwangerschaftsrate primär/ sekundär
- Spermatozoenmotilität (%)
- Normal geformte Spermatozoen (%)
- Entzündungsscore im Ejakulat, bestehend aus den zellulären und humoralen Parametern
- Konzentration der Hormone FSH, LH und Testosteron im Serum
- Ergebnisse der 4-Gläser Probe
- Ergebnisse der sonografischen Untersuchungen von Prostata, Hoden
- Alter der Manifestation des metabolischen Syndroms
- Beschwerdescores: International Index of Erectile Function (IIEF), National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Score (NIH-CPSI), der Hypogonadism Related Symptom Scale (HRS), der Kurzversion des Health Survey zur Erfassung der Lebensqualität (SF-12) und der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)
- Nicht-reproduktive Parameter: Blutdruck, Blutzucker, Blutfette, Körpergewicht, sCRP, HOMA-Index

19 Statistical methods

Das primäre Zielkriterium (Veränderung der Spermatozoenkonzentration) wird zwischen den Studienarmen mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben 2-seitig getestet. Das Signifikanz-Niveau wird auf 5% festgelegt. Falls die Voraussetzungen für einen parametrischen Test nicht erfüllt sind, wird der Mann-Whitney U-Test unter identischen Annahmen verwendet. Die sekundären Endpunkte werden deskriptiv mit adäquaten Methoden evaluiert.

20 Summary - Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruches nach Einschluss von 6 Patienten war eine Auswertung bezüglich der vorgegebenen Effektivitätskriterien nicht möglich. Im Studienverlauf kam es zu keinem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis.

21 Date of report

29.06.2015