

Clinical Study Report – CSR (Synopsis ICH E3)

Study Title:	Effect of simvastatin in combination with a superpotent topical corticosteroid in bullous pemphigoid. A prospective multi-centre randomised double-blind placebo-controlled pilot study.	
STUDY ACRONYM	SICOPEM	
STUDY SPONSOR-ID	KKS-166	
EUDRACT NO.	2011-004361-32	
CSR VERSION	V01F	
CSR DATE	15.06.2016	
	Date	Signature
SPONSOR CARMEN SCHADE-BRITTINGER	17.06.2016	C. Schade-Brittinger
PROJECT MANAGEMENT DR. KARIN WEIDE	17.06.2016	Karin Weide
STATISTICIAN ALEXANDER REUSS	17.06.2016	A. Reuss
PRINCIPAL INVESTIGATOR PROF. DR. MICHAEL HERTL	21.6.16	M. Hertl
REVIEW SYLVIA REINECKER	27.06.2016	S. Reinecker
AUTHOR THOMAS ACKER	16/06/2016	T. Acker

Index

1	Name of Sponsor/Company	2
2	Name of Finished Product	2
3	Name of Active Substance	2
4	Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)	2
5	Title of Study	2
6	Investigators	3
7	Study centre(s)	3
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	5
13	Number of patients (planned and analysed)	5
14	Diagnosis and main criteria for inclusion	5
15	Test product, dose and mode of administration, batch number	5
16	Duration of treatment	6
17	Reference therapy, dose and mode of administration, batch number	6
18	Criteria for evaluation: Efficacy, Safety	6
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

Philipps-Universität Marburg, Biegenstraße 10, D-35037 Marburg

2 Name of Finished Product

- Simvastatin-ratiopharm®
- Placebo

3 Name of Active Substance

Simvastatin

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

Not applicable

5 Title of Study

Effect of simvastatin in combination with a superpotent topical corticosteroid in bullous pemphigoid.
A prospective multi-centre randomised double-blind placebo-controlled pilot study.

Datum der BOB Genehmigung:	23. Januar 2013	
BOB Vorlagen Nummer	4038250	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Neue Prüfstelle in Wuppertal	genehmigt am:	10.06.2013
Neue Fachinformation Simvastatin-ratiopharm (November 2012)	genehmigt am:	10.06.2013
Protocol Amendment No. 2	genehmigt am:	14.04.2014
Protocol Amendment No. 3	genehmigt am:	29.09.2014
Anzeige Studienende (§13 (8) GCP-V)	Am:	08.02.2016
Datum Zustimmung der Ethikkommission	26. Februar 2013	
Aktenzeichen der zuständigen EK Marburg	101/12 A-ff	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Neue Prüfstelle in Wuppertal	genehmigt am:	11.06.2013
Neue Fachinformation Simvastatin-ratiopharm (November 2012)	genehmigt am:	08.07.2013
Protocol Amendment No. 2	genehmigt am	23.04.2014
Protocol Amendment No. 3	genehmigt am	06.11.2014
Anzeige Studienende (§13 (8) GCP-V)	am	08.02.2016

Beschreibung Protocol Amendment No. 2:

Ein- und Ausschlusskriterien wurden geändert.

Ein neues Einschlusskriterium wurde ergänzt, um die klinische Beurteilung des bullösen Pemphigoids entsprechend einem Wert des BPDAl oder des modifizierten ABSIS Scores durchzuführen.

Häufig werden Patienten mit bullösem Pemphigoid bereits mit topischen oder systemischen Kortikosteroiden behandelt bevor die Diagnose des Pemphigoids bestätigt war. Solange diese Patienten eine klinische Krankheitsaktivität zeigen und eine weitere immunsuppressive Behandlung benötigen, sollen sie in die SICOPEM Studie eingeschlossen werden können. Bis Visit 1 müssen die systemischen Kortikosteroide abgesetzt werden, ausgenommen davon sind Patienten, die eine stabile Dosis von $\leq 10\text{mg}$ Prednisolone Äquivalent mindestens vier Wochen vor Randomisation erhalten haben.

Es wurde ergänzt, dass die topische Standardbehandlung mit 30g Clobetasol Creme pro Tag auf 2 x 30 g pro Tag innerhalb der ersten beiden Wochen erhöht werden kann, falls die Krankheitskontrolle (Bildung von neuen Blasen) nicht bis Visit 2 erreicht werden kann.

Für Patienten mit einem vorzeitigen Behandlungsende können einige Follow-up Untersuchungen entfallen.

Beschreibung Protocol Amendment No. 3:

Etliche Patienten, die für die SICOPEM Studie gescreent wurden, waren dement oder erfüllten das Einschlusskriterium Karnofsky-Index $\geq 50\%$ nicht.

Daher wurden die Einschlusskriterien geändert:

- Unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung des Patienten **oder unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung des gesetzlichen Betreuers**
- Karnofsky-Index $\geq 30\%$

Weil viele Patienten in einer schlechten körperlichen Verfassung sind und die Studienvisiten für die meisten dieser Patienten eine große Anstrengung erfordern, wurden die Visiten 2 und 4 gestrichen.

6 Investigators

Prof. Dr. med. Michael Hertl, Marburg

Dr. med. Melika Behzad, Marburg

Prof. Dr. med. Matthias Goebeler, Würzburg

Dr. med. Sandrine Benoit, Würzburg

PD Dr. med. Silke Hofmann, Wuppertal

Dr. med. Ulrich Wesselmann, Wuppertal

7 Study center(s)

Zentrum-Nr.	Prüfzentrum	Abteilung	PLZ	Ort	Anzahl Patienten
001	Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH, Standort Marburg Baldingerstraße	Klinik für Dermatologie und Allergologie	35043	Marburg	1
002	Universitätsklinikum Würzburg Josef-Schneider-Str. 2	Klinik u. Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie	97080	Würzburg	0
003	Helios-Klinikum Wuppertal Heusnerstr. 40	Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie	42283	Wuppertal	0

8 Publication (reference)

Begründet durch die Tatsache, dass trotz einiger Änderungen (Amendments siehe oben) seit August 2013 nur ein Patient in die Studie eingeschlossen werden konnte, wurde die SICOPEM-Studie am 02.02.2016 vorzeitig abgebrochen. Eine Veröffentlichung von Studienergebnissen ist aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht vorgesehen, geplant ist aber eine Publikation zur Machbarkeit vergleichbarer klinischer Studien bei Patienten mit bullösem Pemphigoid.

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

Anzeige Studienbeginn: 01.08.2013

Einschluss erster Studienpatient: 09.12.2013

Im weiteren Studienverlauf gelang es nicht, weitere Patienten in die SICOPEM-Studie einzuschließen. Angesichts des Patientenkollektivs mit einem hohen Durchschnittsalter und einem hohen Anteil an nicht einwilligungsfähigen bzw. multimorbiden Patienten ergaben sich erhebliche Probleme bei der Einhaltung der Rekrutierungsziele. Aus diesem Grund wurde die SICOPEM-Studie am 02.02.2016 abgebrochen.

10 Phase of development

Phase IIa

11 Objectives

Ziel der Pilotstudie war das Sammeln von Daten zum Rekrutierungspotential, der Compliance der Patienten bezüglich der Behandlung und der Teilnahme an den geplanten Studienvisiten. An Hand dieser Daten sollte über die Feasibility einer Phase-III-Studie entschieden werden, die die Frage klären soll, ob eine zusätzliche orale Gabe von Simvastatin (40 mg pro Tag) bei Patienten mit bullösem Pemphigoid, die mit hochpotenten topischen Glukokortikoiden behandelt werden, zu einer Verlängerung des rezidivfreien Intervalls führt.

Primäre Endpunkte:

- Jährliche Rekrutierungsrate
- Anteil der Patienten, die compliant bezüglich der Studienbehandlung sind
- Anteil der Patienten, die an den geplanten Studienvisiten teilnehmen

Sekundäre Endpunkte:

- Rezidivfreies Überleben definiert als Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod des Patienten (dies ist das vorgesehene primäre Zielkriterium einer späteren Phase III Studie)
- Dauer bis zur Krankheitskontrolle (definiert als der Zeitpunkt, an dem keine neuen Läsionen mehr auftreten, bestehende Läsionen zu heilen beginnen oder Juckreiz beginnt abzunehmen)
- Dauer bis zum Erreichen der klinischen Remission (definiert als Abwesenheit neuer oder alter Läsionen und des Juckreizes für mindestens 2 Monate unter Minimaltherapie)
- Dauer der klinischen Remission (definiert als Zeitintervall von der klinischen Remission bis zum Rezidiv unter Minimaltherapie)
- Kumulative Dosis der Clobetasol Creme
- Änderungen der klinischen Scores (modifizierter ABSIS – Autoimmune bullous skin disorder intensity score, BPDAI – Pemphigus Disease Area Index)
- Änderungen der Lebensqualitätsscores (EQ-5D, DLQI, GDS)
- Serumkonzentration der Autoantikörper während des Follow-ups

- Serumkonzentration pro- und antiinflammatorischer Zytokine und weiterer Parameter während des Follow-ups

Sicherheitsevaluation:

- Anzahl und Intensität der unerwünschten Ereignisse (Grad 1-5 nach ICH E2A)
- Beurteilung des Zusammenhanges (1-8, entsprechend den WHO-UMC Kausalitätskriterien)

12 Methodology

Prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Pilotstudie

13 Number of patients (planned and analyzed)

Geplante Anzahl: 30 Patienten

Eingeschlossen: 1 Patient

14 Diagnosis and main criteria for inclusion

Einschlusskriterien:

- Patienten mit einem aktiven bullösen oder pruriginösen Pemphigoid (Neudiagnose oder Rezidiv). Die Diagnose basiert auf klinischen Symptomen des aktiven bullösen oder pruriginösen Pemphigoid: Blasen, urtikarielle Plaques, pruriginöse Papeln oder ekzematöse Hautveränderungen

Das klinische Ausmaß des bullösen Pemphigoids muss beim Screening für den BPDAI ≥ 15 (15 oder mehr von max. 240 ohne damage) oder für den modified ABSIS Werte von ≥ 5 (5 oder mehr von max. 150) überschreiten.

Nur Neudiagnosen:

Positive direkte Immunfluoreszenz (DIF) mit linearer Ablagerung von IgG und/oder C3 an der dermo-epidermalen Basalmembran

Alle Patienten:

Optional: Hautbiopsie (histologischer Nachweis für subepidermale Blasenbildung)

IgG Reaktivität mit humaner Kochsalzspalthaut mittels indirekter Immunfluoreszenz und IgG Reaktivität gegen BP180 und/oder BP230 mittels ELISA.

- Männliche und weibliche Patienten, Alter ≥ 55 Jahre
- Nur gesichert postmenopausale Patientinnen, bei denen länger als 1 Jahr keine Menstruationsblutung mehr aufgetreten ist.
- Unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung **des Patienten oder unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung des gesetzlichen Betreuers**
- Karnofsky-Index $\geq 30\%$

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

Simvastatin-ratiopharm® Filmtablette 20 mg, tägliche Dosis 40 mg (orale Verabreichung)

Zulassungsnummer: 54438.02.00 bzw. 81662.00.00

In der SICOPeM-Studie erfolgte die protokollgemäße Behandlung der Patienten in zwei Behandlungsarmen. Die Verabreichung von Simvastatin war Bestandteil von Behandlungsarm B:

Arm A (Best Medical Treatment + Placebo) - Kontrollintervention

Clobetasol Creme (initiale Dosierung 30g/d) plus

Placebo

Arm B (Best Medical Treatment + Simvastatin adjuvant) - Experimentelle Intervention

Clobetasol Creme (initiale Dosierung 30g/d) plus

Simvastatin 40mg, 1 x täglich

16 Duration of treatment

Gemäß Studienprotokoll sollte Simvastatin an 360 Tagen verabreicht werden.

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

Not applicable

18 Criteria for evaluation: Efficacy, Safety

- Anzahl und Intensität der unerwünschten Ereignisse (Grad 1-5 nach ICH E2A)
- Beurteilung des Zusammenhanges (1-8, entsprechend den WHO-UMC Kausalitätskriterien)

19 Statistical methods

Da nur ein Patient in die Studie eingeschlossen wurde, wurden keine statistischen Analysen durchgeführt. Ursprünglich für die Auswertung der Studie geplant waren die im folgenden beschriebenen Methoden.

Feasibility Kriterien:

Die jährliche Rekrutierungsrate wird berechnet als die Anzahl der eingeschlossenen Patienten pro Zentrum, die innerhalb von 365 Tagen nach Initiierung des Zentrums in die Studie eingeschlossen werden können.

Der Anteil der Patienten, der compliant bezüglich der Studienbehandlung ist, ist die Anzahl der Patienten, die compliant in Bezug auf die Studienbehandlung sind, dividiert durch die Anzahl aller randomisierten Patienten.

Der Anteil der Patienten, die an den geplanten Studienvisiten teilnehmen wird errechnet, indem die Anzahl der Patienten, die an den geplanten Studienvisiten teilgenommen haben durch die Anzahl aller randomisierten Patienten geteilt wird.

Klinische Endpunkte:

Alle klinischen Endpunkte werden deskriptiv unter Verwendung adäquater statistischer Methoden (z.B. Kaplan-Meier-Schätzer für die Ereigniszeit-Verteilung in jeder Gruppe sowie Punktschätzer und 95% Konfidenzintervall für das Hazard Ratio).

Sicherheit:

Tabellarische Auflistung der oben genannten Sicherheitsparameter.

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

Begründet durch die Tatsache, dass nur ein einziger Patient in die Studie eingeschlossen werden konnte, war eine Auswertung der Feasibility-Kriterien und der klinischen Endpunkt nicht möglich.

Am 10.12.2013 startete der eingeschlossene Studienpatient mit der Einnahme der verblindeten Studienmedikation (Simvastatin vs. Placebo). Am 15.01.2014 (38 Tage nach erster Verabreichung der verblindeten Studienmedikation) ereignete sich eine deutliche Verschlechterung des bullösen Pemphigoids (Grunderkrankung), die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) berichtet wurde. Der Kausalzusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung der verblindeten Studienmedikation wurde durch den Prüfer und dem Sponsor als unwahrscheinlich (unlikely) bewertet. Die verblindete Studienmedikation (Simvastatin vs. Placebo) wurde infolge des SAE am 15.01.2014 abgesetzt. Die Studienbehandlung des Patienten wurde am 15.01.2014 beendet

Da nur ein Patient in die Studie eingeschlossen wurde, wurden keine statistischen Analysen durchgeführt.

21 Date of report

15.06.2015