

Department of Dermatology and Allergy

Allergie-Centrum-Charité
Charité Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin

A double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU).

USS Project code: BUCUM (Bilastine Updosing - Characterization of Underlying Mechanisms)

EUDRACT : 2010-019344-39

Sponsor: Allergie-Centrum-Charité
Department of Dermatology and Allergy
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin

Principal Investigator: Prof. Dr. med. M. Maurer
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin

Authors: Prof. Dr. M. Maurer
Dr. K. Krause
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Study initiation: 30 September 2010
Study completion: 26. August 2011

The final report was drawn up according to ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports, Step 5, Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (cpmp/ich/137/95). The study report was performed in compliance with Good Clinical Practice (GCP), including the archiving of essential documents.

TABLE OF CONTENTS

1	SYNOPSIS	7
	Primary Endpoints:	10
	Secondary Endpoints:.....	10
2	LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS	12
3	ETHICS	14
3.1	Independent Ethics Committee (IEC) or Institutional Review Board (IRB).....	14
3.2.1	Patient Information and Consent.....	15
4	INTRODUCTION	16
4.1	Cold Contact Urticaria.....	16
4.1.1	Microdialysis	18
4.2	Study drug	18
4.3.	Study rationale.....	19
5	STUDY OBJECTIVES	20
6	INVESTIGATIONAL PLAN	20
6.1	Overall Study Design and Plan-Description	20
6.4.1	Exclusion criteria	24
6.4.2	Removal of patients from therapy or assessment	25
6.5.1	Treatments administered	26
6.5.2	Identity of investigational product(s).....	26
6.5.3	Method of assigning patients to treatment groups.....	33
6.5.4	Selection of doses in the study	33
6.5.5	Selection and timing of dose for each patient.....	33
6.5.6	Blinding.....	33
6.5.7	Prior and concomitant therapy	35
6.5.8	Treatment compliance	36
6.6	Efficacy and Safety Variables	36

6.6.1	Efficacy and safety measurements assessed and flow chart	36
6.6.2	Appropriateness of measurements	37
6.6.3	Primary efficacy variable.....	37
6.6.4	Drug concentration measurements	37
6.8.1	Statistical and analytical plans	39
6.8.2	Determination of sample size.....	40
7	STUDY PATIENTS	40
7.1	Disposition of Patients	40
7.2	Protocol Deviations.....	42
8	EFFICACY EVALUATION	42
8.1	Data Sets Analysed	42
8.1	Demographic and Other Baseline Characteristics.....	42
8.2	Measurements of Treatment Compliance	43
8.3	Efficacy Results and Tabulations of Individual Patient Data.....	44
8.3.1	Analysis of efficacy	44
8.3.2	Statistical/analytical issues	50
8.3.3	Tabulation of individual response data.....	50
8.3.4	Drug dose, drug concentration, and relationships to response.....	51
8.3.5	Drug-drug and drug-disease interactions	51
8.3.6	By-patient displays.....	51
8.3.7	Efficacy conclusions	51
9	SAFETY EVALUATION	51
9.1	Extent of Exposure	51
9.1.1.1	Brief summary of adverse events.....	51
9.1.1.2	Display of adverse events.....	52
9.1.1.3	Analysis of adverse events	52
9.1.2	Listing of adverse events by patient.....	52

9.2	Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events ...	54
9.2.1	Listing of deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	54
9.2.2	Narratives of deaths, other serious adverse events, and certain other significant adverse events.....	54
9.2.3	Analysis and discussion of deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events.....	54
9.3	Clinical Laboratory Evaluation	54
9.3.1	Listing of individual laboratory measurements by patient and each abnormal laboratory value	54
9.3.2	Evaluation of each laboratory parameter	54
9.4	Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety.....	55
10	DISCUSSION AND OVERALL CONCLUSIONS	55
11	TABLES, FIGURES AND GRAPHS REFERRED TO BUT NOT INCLUDED IN THE TEXT	58
12	REFERENCE LIST.....	59
13	APPENDICES	61
13.1	Study Information	61
13.1.1	Protocol	61
13.1.2	Sample of the case report form.....	131
13.1.3	List of IECs or IRBs (plus the name of the committee Chair) and representative written information for patient and sample consent forms	166
13.1.4	List and description of investigators and other important participants in the study, including brief (1 page) CVs or equivalent summaries of training and experience relevant to the performance of the clinical study	179
13.1.5	Signatures of principal or coordinating investigator(s) or sponsor's responsible medical officer, depending on the regulatory authority's requirement.....	194
13.1.6	Listing of patients receiving test drug(s)/investigational product(s) from specific batches, where more than one batch was used	194

13.1.7	Randomisation scheme and codes (patient identification and treatment assigned)	195
13.1.8	Audit certificates (if available)	196
13.1.9	Documentation of statistical methods	197
13.1.10	Documentation of inter-laboratory standardisation methods and quality assurance procedures if used	197
13.1.11	Publications based on the study	197
13.1.12	Important publications referenced in the report	197
	Patient Data Listings	197
13.1.13	Discontinued patients	197
13.1.14	Protocol deviations	197
13.1.15	Patients excluded from the efficacy analysis	197
13.1.16	Demographic data	198
13.1.17	Compliance and/or Drug Concentration Data (if available)	198
13.1.18	Individual Efficacy Response data	198
13.1.19	Adverse event listings (each patient)	200
13.1.20	Listing of individual laboratory measurements by patient, when required by regulatory authorities	200
	Case Report Forms	200
13.1.21	CRFs of deaths, other serious adverse events and withdrawals for AE	200
13.1.22	Other CRFs submitted	200
	Individual Patient Data Listings (US Archival Listings)	200

ANNEX I – ANNEX VIII: Up from page 201

ANNEX I Synopsis

ANNEX II Principal or Coordinating Investigator(s) Signature(s) or Sponsor's Responsible Medical Officer

ANNEX III Study Design and Schedule of Assessments

ANNEX IV Disposition of Patients

ANNEX V Listing of Patients Who Discontinued Therapy

ANNEX VI Listing of Patients and Observations Excluded from Efficacy Analysis

ANNEX VII Statistical Report

ANNEX VIII Tabulation of individual response data

1 SYNOPSIS

STUDY TITLE	Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU).					
ACRONYM	BUCUM (<u>B</u> ilastine <u>U</u> pdosing - <u>C</u> haracterization of <u>U</u> nderlying <u>M</u> echanisms)					
OBJECTIVES	<p>Primary Objective</p> <p>To assess the effects of a standard dose (20 mg) and higher than standard doses of bilastine (40 mg and 80 mg) on symptom development during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0.</p> <p>Secondary Objectives</p> <p>To assess the effects of a standard dose (20 mg) and higher than standard doses of bilastine (80 mg) on mast cell mediator release during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0. Mediator measurements will include histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF).</p> <p>To assess the safety and tolerability of bilastine.</p>					
STUDY DESIGN / PHASE	Proof of concept investigator-initiated trial (IIT), double-blind triple cross-over, placebo-controlled					
STUDY DURATION	First subject First visit	08/10	Last subject First visit	05/11	Last subject Last visit	08/11
CENTER / COUNTRY NUMBERS	Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin					
NUMBER OF SUBJECTS	N (total) = 20 patients with CCU					

INCLUSION CRITERIA	<ul style="list-style-type: none">• Informed consent signed and dated• Reliable method of contraception for both women of childbearing potential as well as man during the study and 3 months thereafter. A highly effective method of birth control is defined as those which result in a low failure rate (i.e. less than 1% per year) when used consistently and correctly such as implants, injectables, combined oral contraceptives, some IUDs, sexual abstinence or vasectomised partner• Outpatients with CCU for more than 6 weeks. Urticaria symptoms must comprise wheal and itch.• Age above 18 years.• No participation in other clinical trials 1 months before and after participation in this study
--------------------	---

EXCLUSION CRITERIA	<ul style="list-style-type: none">• Subjects who are inmates of psychiatric wards, prisons, or other state institutions. Existing or planned placement in an institution after ruling according to § 40 passage 1, number 4 AMG (Arzneimittelgesetz).• The presence of permanent severe diseases, especially those affecting the immune system, except urticaria and cold urticaria• The presence of permanent gastrointestinal condition which may influence the oral therapy (chronic diarrhoea diseases, congenital malformations or surgical mutilations of gastrointestinal tract)• History or presence of epilepsy, significant neurological disorders, cerebrovascular attacks or ischemia• History or presence of myocardial infarction or cardiac arrhythmia which requires drug therapy• ECG alterations of repolarisation (QTc prolongations > 450ms)• Blood pressure >180/100 mmHg and/or heart rate >100/min.• Evidence of significant hepatic or renal disease (GOT and/or GPT 3 times above the upper reference value, serum creatinine 1.5 times above the upper reference value)• History of adverse reactions to bilastine or known hypersensitivity to bilastine or its ingredients• Presence of active cancer which requires chemotherapy or radiation therapy• Presence of alcohol abuse or drug addiction• Intake of oral corticosteroids within 14 days prior to screening visit• Use of depot corticosteroids or chronic systemic corticosteroids within 21 days prior to screening visit• Use of systemic immunosuppressants/immunomodulators like ciclosporine A, dapsone, methotrexate, mycophenolate, chloroquine, and comparable drugs within 28 days prior to screening visit.• Pregnancy or breast-feeding
--------------------	--

<p>PROHIBITED CONCOMITANT MEDICATION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - During the the study <ul style="list-style-type: none"> • Topical steroids • H2 antihistamines • Leukotriene antagonists • H1 antihistamine other than study medication or rescue medication paraglycoprotein inhibitors such as: <ul style="list-style-type: none"> • macrolide antibiotics (erythromycin), • imidazolic antifungics (ketokonazole), • diltiazem, • cyclosporine and • ritonavir. - During the past 2 weeks before start of treatment and during the study <ul style="list-style-type: none"> • Ketotifen • Doxepin and other tricyclic antidepressants with antihistaminergic properties - During the past 4 weeks before start of treatment and during the study <ul style="list-style-type: none"> • Systemic corticosteroids • UV therapy including PUVA • Systemic immunosuppressives including corticosteroids, immunomodulators, immunostimulants
<p>STUDY ENDPOINTS</p>	<p>Primary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Change in critical stimulation time thresholds (CSTT) and critical temperature thresholds (CTT) after treatment with different dosages of bilastine (20 mg, 40 mg, 80 mg). <p>Secondary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Change in mast cell mediator release, including histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF) after standard dose treatment with bilastine (20 mg) compared to high dose bilastine (80 mg) and baseline. - Safety and tolerability: This includes physical examination, routine safety laboratory assessments, clinical observation, vital signs and adverse event reporting
<p>Discontinuation criteria</p>	<p><u>Premature termination of the individual participant:</u></p> <p>The treatment of a participant within the study will be discontinued</p>

	<p>(1) if informed consent is withdrawn</p> <p>(2) when inclusion or exclusion criteria are no longer fulfilled</p> <p>(3) if the randomization code is broken</p> <p>(4) poor compliance with the study treatment or protocol</p> <p>(5) Loss of contact, relocation,</p> <p>(6) if severe adverse events (SAEs) occur which require discontinuation of the study drug</p> <p><u>Premature termination of the clinical study:</u></p> <p>The whole study may be discontinued as decided by the principal investigator</p> <p>(1) when adverse events occur, unknown to date in respect of their nature, severity, duration or frequency in relation to the current established safety profile, and therefore medical and/or ethical reasons affect the continued performance of the study</p> <p>(2) Difficulties in the recruitment of subjects, especially when recalculation of the necessary sample size exceed the limits of feasibility</p> <p>(3) New scientific evidence provided during the study that could affect the patient safety (benefit risk analysis no longer positive)</p>
STUDY PERIOD	12 weeks per patient (2 weeks baseline/washout, 1 week treatment 1, 2 weeks washout, 1 week treatment 2, 2 weeks washout, 1 week treatment 3, 2 weeks washout, 1 week treatment 4)
INVESTIGATIONAL DRUG	Verum: Bilastine; and Placebo
STATISTICAL METHODOLOGY	ANOVA / MANOVA. All analyses will be done with SPSS 12.1 and SAS 9.1.2.

2 LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS

ACC	Allergie-Centrum-Charité, Department of Dermatology and Allergology, Charité - Universitätsmedizin Berlin
ADR	Adverse drug reactions
AE	Adverse event
CCU	Cold contact urticaria
CRF	Case Report Form
CSU	chronic spontaneous urticaria
CV	Coefficient of variation
CSTT	Critical stimulation time threshold
CTT	Critical temperature threshold
dBCE	Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology
GCP	Good Clinical Practice
h, hr, hrs	Hour(s)
IEC	Independent ethics committee
IRB	Institutional review board
KKS	Koordinierungszentrum für klinische Studien
min(s)	Minute(s)
mg	Milligram
QA	Quality assurance
QC	Quality control
s	Second(s)
SAE	Serious Adverse Event

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

SCR	Screening
SD	Standard deviation
SOP	Standard Operating Procedure
USS	Urticaria Clinic (Urtikaria-Sprechstunde), ACC, Department of Dermatology and Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin

3 ETHICS

3.1 Independent Ethics Committee (IEC) or Institutional Review Board (IRB)

The study and the amendments were reviewed by the Independent Ethics Committee of the state of Berlin (Please see also Appendix 13.1.3):

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin

Ethik-Kommission des Landes Berlin

Fehrbelliner Platz 1

10707 Berlin

Postanschrift: Postfach 31 09 29, 10639 Berlin

3.2 Ethical Conduct of the Study

The study was conducted in agreement with and according to the following guidelines and directives:

- Declaration of Helsinki (Edinburgh, Scotland, October 2000), Appendix 1
- International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP) Guidelines: "Good Clinical Practice": Consolidated Guideline, 17.1.1997
- Applicable national laws and regulations
- Standard Operating Procedures (SOPs) of the Allergie-Centrum-Charité (ACC), the Monitor, and the Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology

3.2.1 Patient Information and Consent

The patients were informed about the nature and purpose of the study. They received a brief description of the foreseeable risks and discomforts and a short description of the procedures to be followed. The patients were informed that they are free to withdraw from the study at any time without any disadvantages. Prior to the start of study related procedures, the patients had to agree to the participation in the study by signing the informed consent form (please see also Appendix 13.1.3).

The relevant patient information and informed consent form had to be given in both written and oral form in a language fully comprehensible to the prospective participant. Patients were given an opportunity to enquire about details of the study. After a sufficient period of time for the individual's consideration and decision, comprehension and consent were documented on the consent form by the dated signature of the patient.

The written patient information and consent form were approved (along with the protocol) by the Ethics Committee. The written consent document had embodied the elements of informed consent as described in the Declaration of Helsinki and also complied with local regulations and the ICH-GCP Guidelines. Each patient's signed informed consent form was kept archived by the Investigator for monitoring activities and possible inspection by regulatory authorities.

INVESTIGATORS AND STUDY ADMINISTRATIVE STRUCTURE

The **Sponsor** of the study was the Allergie-Centrum-Charité, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin

The **Principal Investigator** (acc. to § 40 Abs. 4 AMG) was Prof. Dr. med. M. Maurer, Allergie-Centrum-Charité, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin, Germany

Investigators: Dr. med. Karoline Krause, Dr. med. Markus Magerl, Dr. med. Martin Metz, Dr. med. Karsten Weller, Dr. med. Frank Siebenhaar, Elena Ardelean, Allergie-Centrum-Charité, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Laboratory: Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf Tauber, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin

CRO: Koordinierungszentrum für Klinische Studien – KKS Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Statistician: Prof. Dr. Peter Martus, Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin

4 INTRODUCTION

4.1 Cold Contact Urticaria

Urticaria is a very frequent skin condition characterised by transient wheal and flare type skin reactions associated with severe pruritus. In Europe alone, more than 5 million patients are thought to suffer from persisting urticaria symptoms, which either occur spontaneously, i.e. in chronic spontaneous urticaria (CSU), or as a result of environmental physical stimuli such as pressure, UV irradiation or cold (physical urticaria). Cold contact urticaria (CCU) is a frequent form of physical urticaria that is characterized by the development of wheal and flare type skin reactions due to the release of histamine and other proinflammatory mast cell mediators following exposure of the skin to cold. Because CCU is relatively frequent and easy to induce, it is a suitable model condition to assess triggers, mechanisms and causes of physical urticaria. Typically, symptoms occur within minutes after cold contact, including exposure to cold air, liquids or objects and are limited to cold exposed skin areas. However, extensive cold contact (e.g. swimming in cold water) may lead to systemic reactions such as generalized urticaria, headache, dyspnea, hypotension and loss of consciousness (1). Several deaths in CCU have been reported due to anaphylaxis while swimming in cold water (2). The percentage of CCU patients who experience at least one systemic reaction after extensive cold contact lies between 35-72% (1-4). Apart from aquatic activities patients should abstain from consuming ice-cold food and beverages in order to prevent oropharyngeal edema. CCU may occur at any age but shows a peak in young adults and a weak predominance of women (1, 3, 5). The mean duration of

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

symptoms ranges between 4.8 and 7.9 years (1, 3, 5). Among all physical urticaria subtypes the frequency of CCU varies between 5.7% and 33.8% in different studies (4, 6, 7). Physical urticarias including CCU are known to severely impair the quality of life of affected patients.

In all patients with a history of wheals and/or angioedema following cold exposure a cold stimulation test (CST) should be performed. The simplest method is to place a melting ice cube in a thin plastic bag (to avoid cold damage of the skin) on the volar forearm for 5 minutes (8). The test response is assessed 10 minutes after removing the ice cube and is considered positive, if the test site shows a palpable and clearly visible wheal-and-flare type skin reaction. Whealing is usually associated with a pruritic or burning sensation. A positive ice cube CST confirms the diagnosis of CCU. The use of cool packs and cold water baths requires caution and is not recommended for first-line screening tests, because these methods may induce systemic reactions. Patients with a positive test reaction to the ice cube CST should be evaluated for individual temperature and/or stimulation time thresholds. For this purpose a Peltier element-based electronic provocation device (TempTest®, emo systems GmbH, Berlin, Germany) has been developed that allows for reproducible and standardized CSTs of 12 different temperatures from 4.0 to 42.0°C simultaneously (9). Threshold testing to determine the highest temperature and/or the shortest stimulation time that induce a wheal-and-flare reaction may help patients to avoid dangerous situations, and it enables physicians to assess disease severity and treatment response more precisely (9, 10).

The treatment of choice in CCU, as well as in other inducible forms and spontaneous urticaria, are non-sedating H1 antihistamines (11-13). Recent data have shown that up dosing of H1 blockers is significantly more effective in reducing symptoms in cold urticaria than standard-dose treatment (12). Thus, patients who cannot be sufficiently controlled with standard-dose antihistamines should receive high-dose H1 blockers up to 4 times the standard dose as recommended by the new international guidelines for the management of urticaria (12).

4.1.1 Microdialysis

Microdialysis is a well-established technique for the continuous sampling of small, water-soluble molecules within the extracellular fluid space in vivo. It is based on the passive diffusion of substances across a semi-permeable hollow-fiber dialysis membrane driven by a concentration gradient. The molecular weight cut-off of the microdialysis membranes made from different polymeric materials typically range between 5 and 5000kDa. Analytes smaller than the membrane pores can diffuse into the inner fiber lumen and be carried to the outlet by the continuously flowing perfusion fluid. Larger analytes will either be completely rejected by the membrane pores or diffuse so slowly through these pores causing their recovery to be negligible. The dialysate samples can then be analyzed by a variety of different analysis methods, such as enzyme linked immunosorbent assays (ELISAs). Microdialysis sampling has been extensively used to continuously collect low molecular weight hydrophilic analytes in drug metabolism, neuroscience and pharmaceuticals. Since its initial use in the brain of experimental animals for the recovery of neurotransmitters, microdialysis has been adapted for use in many other tissues including skin. It has the advantage over other sampling techniques in that it can be used in intact tissues to follow temporal variations in the generation and the release of substances at discrete locations within the tissue space. An allergen-induced wheal-and-flare response model confirmed the suitability of microdialysis to assess the time course of cytokine generation from discrete sites within the skin following intradermal injection of allergen (14).

The method of microdialysis is a well-established technique at the Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, and has been used successfully in former patient populations with physical urticarias, including CCU.

4.2 Study drug

Bilastine encoded F-96221-BM1, 2-[4-(2-(4-(1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)piperidin-1-yl)ethyl)phenyl]-2-methylpropionic acid, is a novel drug substance which has been developed by FAES FARMA for the treatment of the symptoms of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. It is a new H1 antagonist with no sedative side effects and no cardiotoxic effects. The target dose of bilastine is a tablet of 20 mg once daily.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

In a randomized double-blind placebo-controlled study with 525 patients it has been shown that bilastine 20 mg is effective and safe in reducing clinical symptoms in chronic spontaneous urticaria (12).

4.3. Study rationale

Symptoms associated with CCU usually persist over many years and may be associated with severe systemic reactions due to cold exposure and impaired quality of life. The treatment of CCU with antihistamines is the most common and as of yet the most effective therapeutic option to reduce patients' wheal and flare type skin reactions and pruritus after cold exposure. However, sufficient reduction of urticarial symptoms in many CCU patients requires high dosing of antihistamines, e.g. up to four times the daily antihistaminic dose needed to treat patients with allergic rhinitis. The current EAACI/GA2LEN/EDF guidelines recommend an increased dosing of non-sedating antihistamines up to four times of the daily standard dose in chronic spontaneous and physical urticaria patients who do not respond satisfactorily to the standard dose (15). Recently, it has been demonstrated that high dose antihistamines (desloratadine 20mg) are much more effective than standard doses (desloratadine 5mg) in reducing temperature thresholds in CCU (16). Nevertheless, there is still a need for identifying the effects of high dose antihistamines compared to standard doses on mast cell mediator release, such as histamine and cytokines, in CCU patients. The novel antihistamine bilastine has been shown to be highly effective in reducing symptoms in chronic idiopathic urticaria (17). Until now bilastine has been tested in doses up to 30mg in chronic idiopathic urticaria. Dosages ranging from 10mg to 30mg were all statistically significant compared to placebo in reducing urticarial symptoms. However, the effects of bilastine in higher dosages on urticarial symptoms are unknown so far. Given the favourable side effect profile of bilastine and considering the known effects of high dose desloratadine in reducing temperature thresholds in CCU, (12) bilastine seems to be an ideal candidate for studying dose-dependent antihistaminic effects on symptom development (e.g. temperature thresholds) and mast cell mediator release in CCU.

The suitability of microdialysis to assess the time course of cytokine generation was proven by an intradermal allergen challenge model which demonstrated an allergen-induced increase of cytokines in real time (14). Therefore, it seems reasonable to study the effects

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

of different doses of bilastine on the time course of mast cell mediator release following cold provocation in CCU with the help of skin microdialysis.

5 STUDY OBJECTIVES

5.1 Primary objective:

- To assess the effects of a standard dose (20 mg), higher than standard doses of bilastine (40 mg and 80 mg) and placebo on symptom development during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0.

5.2 Secondary objectives:

- To assess the effects of a standard dose (20 mg), higher than standard doses of bilastine (80 mg) and placebo on mast cell mediator release during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0. Mediator measurements will include histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF).

- To assess the safety and tolerability of bilastine.

6 INVESTIGATIONAL PLAN

6.1 Overall Study Design and Plan-Description

This is a single-center, triple crossover placebo-controlled study. A total of up to 20 patients with CCU will be included by the urticaria specialty clinics of the study site. All patients included in this study will be subjected at the screening visit (V1) to a physical examination (including cardiovascular and respiratory system, skin, head with eyes, ears, nose, throat, abdomen, neurological system) , ECG and a safety profile (sodium, potassium, chloride, GOT, GPT, GGT, creatinine, urea, haemoglobin, erythrocytes, leukocytes, thrombocytes)

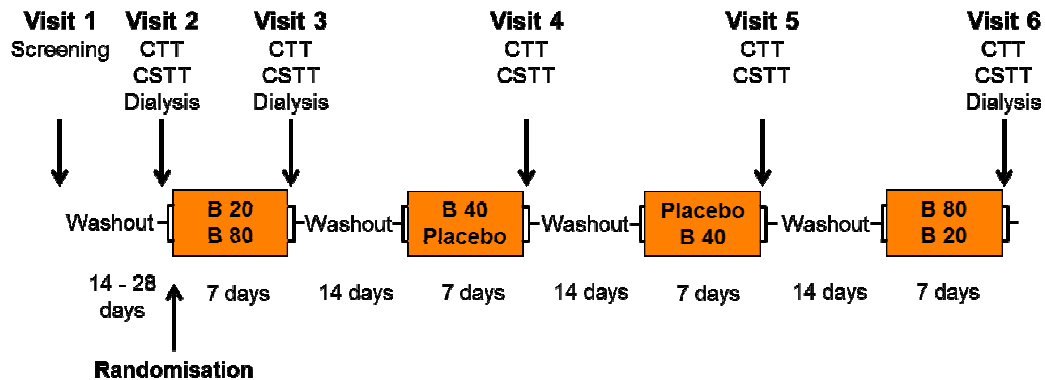
CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

will be performed. If the diagnosis of CCU has not been confirmed in the past, an additional cold provocation test with 4°C will be performed using Temp^{test} 3.0. Within the subsequent baseline phase (14 to a maximum of 28 days) the patient is advised to keep a diary to document concomitant medication, physical complaints, and wellbeing. At V2, patients will be tested for CCU symptom development (critical stimulation time thresholds [CSTT] and critical temperature thresholds [CTT], using Temp^{test} 3.0). Patients without a positive reaction will discontinue their participation, these subjects will be replaced, as well as the patients who do not manage to stay free of antihistamines for 14 consecutive days. Levels of mast cell derived mediators will be assessed by ELISA in all eligible patients before, during and after the induction of skin lesions by Temp^{test} 3.0. The dialysate will be obtained with the method of skin microdialysis. All eligible patients will then be randomised to one of two groups: 1) bilastine 20 mg daily or 2) bilastine 80 mg daily for 7 days. The randomization also includes distribution to different treatment groups at the following visits V3-V5. At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V3 and again be tested for CCU symptom development. Levels of mast cell derived mediators will be assessed by ELISA in all patients before, during and after the induction of skin lesions by Temp^{test} 3.0. The dialysate will be obtained with the method of skin microdialysis. Patients will then be given 1) bilastine 40 mg daily or 2) placebo for 7 days according to the randomisation at V2. All patients will be told to start with the medication 1) or 2) after completion of a two-week washout-period. At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V4 and again be tested for CCU symptom development. After another two-week washout-period patients will receive either 1) bilastine 40 mg daily or 2) placebo for 7 days (according to the randomization at V2). At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V5 and again be tested for CCU symptom development. After yet another two-week washout-period patients will receive either 1) bilastine 80 mg daily or 2) bilastine 20 mg for 7 days (according to the randomization at V2). At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V6 and again be tested for CCU symptom development. Levels of mast cell derived mediators will be assessed by ELISA in all patients before, during and after the induction of skin lesions by Temp^{test} 3.0. The dialysate will be obtained with the method of skin microdialysis. Also, a physical examination, ECG and safety profile will be performed.

Adverse events (AEs) reported during the study will be collected and analysed. All patients will be offered a follow up visit at the out-patients clinic of the corresponding study place to receive best medical care after having participated in the study.

6.1.1 Study diagram



6.2 Discussion of Study Design, including the Choice of Control Groups

The design of the study is an incomplete cross over design with 4 treatment periods (including Placebo). The four treatments are Placebo (4 tablets placebo), 20mg Verum (3 tablets placebo + 1 tablet Bilastine 20mg), 40 mg Verum (2 tablets placebo + 2 tablets Bilastine 20mg), and 80 mg Verum (4 tablets Bilastine 20mg). To keep applications feasible and enable an interim analysis after 10 patients only two of the sixteen possible sequences of doses will be used (see also section 10.1):

Sequence A:	20 mg	40 mg	Placebo	80 mg
Sequence B:	80 mg	Placebo	40 mg	20 mg

This design allows to disentangle the dose effect from linear time effects.

The sample size of 20 patients is not based on any statistical methodology but is considered sufficient to adequately investigate the objectives of this exploratory study. This assumption is based on the investigator's experience with minor pilot studies about the treatment of urticaria. Formally, with 20 subjects in a within subject repeated measurement analysis with between level correlation $\rho = 0.5$ an effect size of 0.12 (Variance of Means divided by variance within groups times $1-\rho$) can be shown with power of 80% using a level of significance of 0.1. For paired comparisons effect sizes of 0.58 (mean difference divided by intraindividual standard deviation) can be shown with power of 80% using a level of significance of 0.05 (two-sided). Adjusting for multiplicity (Bonferroni correction for six comparisons) the detectable effect size is 0.79 (nquery release 7). An interim statistical analysis of mast cell mediators assessed by the method of microdialysis will be performed after 10 subjects have completed the study. If the sample size of 10 subjects is shown to be sufficient to adequately investigate the effect of bilastine on mast cell mediator release, the assessment of mediator release by microdialysis will no longer be performed in the following 10 subjects undergoing the study. Note that this is not an interim analysis which possibly modifies the conduct of the study concerning the primary outcome and thus has not to be taken into account for sample size or confirmatory analyses.

6.3 Selection of Study Population

A total of 20 patients (male and female) with CCU were included in this study.

6.4 Inclusion criteria

The subjects had to fulfill the following criteria:

- Informed consent signed and dated
- Reliable method of contraception for both women of childbearing potential as well as man during the study and 3 months thereafter. A highly effective method of birth control is defined as those which result in a low failure rate (i.e. less than 1% per year) when used consistently and correctly such as implants, injectables, combined oral contraceptives, some IUDs, sexual abstinence or vasectomised partner
- Outpatients with CCU for more than 6 weeks. Urticaria symptoms must comprise wheal and itch.
- Age above 18 years.

6.4.1 Exclusion criteria

Any of the following excluded the subject from the study:

- Subjects who are inmates of psychiatric wards, prisons, or other state institutions. Existing or planned placement in an institution after ruling according to § 40 passage 1, number 4 AMG (Arzneimittelgesetz).
- The presence of permanent severe diseases, especially those affecting the immune system, except urticaria and cold urticaria
- The presence of permanent gastrointestinal condition which may influence the oral therapy (chronic diarrhoea diseases, congenital malformations or surgical mutilations of gastrointestinal tract)

- History or presence of epilepsy, significant neurological disorders, cerebrovascular attacks or ischemia
- History or presence of myocardial infarction or cardiac arrhythmia which requires drug therapy
- ECG alterations of repolarization(QTc prolongations > 450ms)
- Blood pressure >180/100 mmHg and/or heart rate >100/min.
- Evidence of significant hepatic or renal disease (GOT and/or GPT 3 times above the upper reference value, serum creatinine 1.5 times above the upper reference value)
- History of adverse reactions to bilastine or known hypersensitivity to bilastine or its ingredients
- Presence of active cancer which requires chemotherapy or radiation therapy
- Presence of alcohol abuse or drug addiction
- Intake of oral corticosteroids within 14 days prior to screening visit
- Use of depot corticosteroids or chronic systemic corticosteroids within 21 days prior to screening visit
- Use of systemic immunosuppressants/immunomodulators like ciclosporine A, dapsone, methotrexate, mycophenolate, chloroquine, and comparable drugs within 28 days prior to screening visit.
- Pregnancy or breast-feeding

6.4.2 Removal of patients from therapy or assessment

The treatment of a participant within the study will be discontinued

- (1) if informed consent is withdrawn
- (2) when inclusion or exclusion criteria are no longer fulfilled
- (3) if the randomization code is broken
- (4) poor compliance with the study treatment or protocol

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

(5) Loss of contact, relocation,

(6) if severe adverse events (SAEs) occur which require discontinuation of the study drug

6.5 Treatments

6.5.1 Treatments administered

During the treatment phase all patients were administered four tablets in the morning. Depending on the randomisation patients received either four tablets of bilastine in the morning (V2 or V5), two tablets of bilastine and two tablets of the placebo in the morning (V3 or V4), one tablet of bilastine and 3 tablets of placebo in the morning (V2 or V5) or four tablets of placebo in the morning (V3 or V4). Patients were told to start with the medication in the morning of the day after V2 and on day 15 after V3, V4 and V5 respectively.

6.5.2 Identity of investigational product(s)

Please see “Arzneimittelinformationen“ below.

Präparat:

Bitosen 20mg Tabletten

Darreichungsform:

Tabletten

Abgabeform:

verschreibungspflichtig

Zuzahlungsbefreite Packungsgrößen:

keine

Aktive Wirkstoffe:

Bilastin

Hilfsstoffe:

Carboxymethylstärke, Na-Salz

Cellulose, mikrokristalline

Magnesiumstearat

Siliciumdioxid, hochdisperses

Informationen zu Nebenwirkungen, Dosierung und Risiken

Die folgenden Informationen beziehen sich auf den/die arzneilich wirksamen Inhaltsstoff(e). Bitte beachten Sie, dass diese Informationen zu den Wirkstoffen von den Angaben in der Packungsbeilage abweichen können. So werden von den pharmazeutischen Herstellern teilweise unterschiedliche Anwendungsgebiete deklariert.

1 Was ist "Bitosen 20mg Tabletten" und wofür wird es angewendet?

1.1 Welche Eigenschaften hat das Arzneimittel?

"Bitosen 20mg Tabletten" enthält den Wirkstoff Bilastin, ein Arzneimittel aus der Gruppe der sogenannten Antihistaminika zur systemischen Anwendung.

Bilastin ist ein nicht sedierendes, langwirksames Antihistaminikum.

Bilastin kann Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis wie Niesen, Nasensekretfluss, Jucken der Nase, Verstopfung der Nase, Jucken der Augen, tränende Augen und Augenrötung wirksam lindern. Bilastin kontrolliert die Symptome für 24 Stunden.

Bilastin kann bei juckenden Hautausschlägen die Intensität des Juckreizes und auch die Anzahl und Größe von Quaddeln sowie die damit verbundene Beschwerdesituation der Patienten lindern.

Bilastin ist verschreibungspflichtig und darf nur auf ärztliche Anweisung eingenommen werden.

1.2 Welche Wirkstärken und Darreichungsformen gibt es?

Bilastin gibt es in der folgenden Wirkstärke und Darreichungsform:

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

- Tabletten enthaltend 20 mg Bilastin.

Ihr Arzt legt fest, ob diese Wirkstärke und Darreichungsform für Ihre Behandlung geeignet sind.

1.3 Bilastin wird angewendet zur

- Symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis (Nasenschleimhaut- und Bindehautentzündung, saisonal und perennial) und Urtikaria (juckende Hautausschläge, Nesselsucht).

2 Was müssen Sie vor der Einnahme von "Bitosen 20mg Tabletten" beachten?

2.1 "Bitosen 20mg Tabletten" darf nicht eingenommen werden,

bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bilastin oder einen der sonstigen Bestandteile.

2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von "Bitosen 20mg Tabletten" ist erforderlich

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bilastin bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht gesichert.

Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung kann die gleichzeitige Gabe von Bilastin und P-Glykoprotein-Inhibitoren wie z.B. Ketoconazol, Erythromycin, Ciclosporin, Ritonavir oder Diltiazem die Plasma-Konzentrationen von Bilastin erhöhen und daher das Risiko von Nebenwirkungen durch Bilastin erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Gabe von Bilastin und P-Glykoprotein- Inhibitoren vermieden werden.

2.2.a Kinder

Die Anwendung von "Bitosen 20mg Tabletten" wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

2.2.b Ältere Patienten

Für Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

2.2.c Schwangerschaft

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bilastin bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von "Bitosen 20mg Tabletten" während der Schwangerschaft vermieden werden.

2.2.d Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker.

Es ist nicht bekannt, ob Bilastin in die menschliche Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung, darüber, ob das Stillen fortgesetzt oder beendet wird, oder ob die Therapie mit Bilastin fortgesetzt

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

oder beendet wird, sollte sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind, als auch die Vorteile der Therapie mit Bilastin für die Mutter berücksichtigen.

2.2.e Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Studie, die zur Untersuchung des Einflusses von Bilastin auf die Verkehrstüchtigkeit durchgeführt wurde, zeigte, dass eine Behandlung mit 20 mg keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit hatte. Patienten können jedoch in sehr seltenen Fällen von Schläfrigkeit betroffen sein, die ihre Verkehrstüchtigkeit bzw. ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

2.3 Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten?

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere bei Einnahme von:

- Ketoconazol (ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen),
- Erythromycin (ein Antibiotikum),
- Ciclosporin (ein Arzneimittel zur Verringerung der Aktivität Ihres Immunsystems),
- Ritonavir (ein Arzneimittel zur Behandlung von AIDS),
- Diltiazem (ein Arzneimittel zur Behandlung von Angina Pectoris),
- Rifampicin (ein Antibiotikum).

2.4 Woran ist bei Einnahme von "Bitosen 20mg Tabletten" zusammen mit Nahrungs- und Genussmitteln und Getränken zu denken?

Nahrungsmittel reduzieren signifikant die orale Bioverfügbarkeit von Bilastin um 30 %.

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin und Grapefruit-Saft reduziert die Bioverfügbarkeit von Bilastin um 30 %. Dieser Effekt könnte auch für andere Fruchtsäfte zutreffen. Das Ausmaß der Herabsetzung der Bioverfügbarkeit kann sich je nach Herstellern und Früchten unterscheiden.

Daher sollte "Bitosen 20mg Tabletten" entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrung oder Fruchtsaft eingenommen werden.

3 Wie ist "Bitosen 20mg Tabletten" einzunehmen?

Nehmen Sie "Bitosen 20mg Tabletten" immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

3.1 Art und Dauer der Anwendung

Die Tablette muss auf nüchternen Magen, d.h. eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrung oder Fruchtsaft eingenommen werden. Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser herunter.

Es wird empfohlen, die gesamte tägliche Dosis auf einmal einzunehmen.

Die Behandlung einer allergischen Rhinitis sollte auf die Dauer der Exposition gegenüber Allergenen beschränkt werden.

Die Behandlung einer saisonalen allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) kann nach Verschwinden der Symptome ausgesetzt und bei deren Wiederauftreten neu begonnen werden.

Bei der perennialen (das Jahr hindurch auftretenden) allergischen Rhinitis kann den Patienten eine Dauerbehandlung für den Zeitraum der Allergenexposition vorgeschlagen werden.

Die Behandlungsdauer bei Urtikaria wird durch die Art, Dauer und den Verlauf der Beschwerden bestimmt.

3.2 Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

3.2.a Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)

1 Tablette enthaltend 20 mg Bilastin einmal täglich zur Linderung der Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis (saisonal und perennial) und einer Urtikaria.

Nehmen Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis ein. Wenn die Beschwerden andauern, gehen Sie bitte zu Ihrem Arzt.

3.2.b Ältere Patienten

Dosisanpassungen bei älteren Patienten sind nicht erforderlich.

Für Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

3.2.c Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bilastin wurde für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bislang nicht untersucht. Die Anwendung von Bilastin wird daher bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

3.2.d Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

3.2.e Leberfunktionsstörungen

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung. Da Bilastin nicht metabolisiert wird, und die Ausscheidung über die Niere der Haupteliminationsweg ist, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition so weit erhöht, dass Sicherheitsgrenzwerte überschritten würden. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

3.3 Wenn Sie eine größere Menge "Bitosen 20mg Tabletten" eingenommen haben, als Sie sollten,

kontaktieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder Apotheker.

3.4 Wenn Sie die Einnahme von "Bitosen 20mg Tabletten" vergessen haben,

nehmen Sie Ihre Dosis so bald wie möglich ein und kehren Sie dann zu Ihrem üblichen Zeitplan zurück. Keinesfalls dürfen Sie eine vergessene Dosis durch die Einnahme einer doppelten Dosis ausgleichen.

3.5 Auswirkungen, wenn die Behandlung mit "Bitosen 20mg Tabletten" abgebrochen wird

Sollten Sie die Behandlung abbrechen wollen, so besprechen Sie dieses bitte vorher mit Ihrem Arzt.

Beenden Sie nicht eigenmächtig die medikamentöse Behandlung, weil der Erfolg der Therapie dadurch gefährdet werden könnte.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann "Bitosen 20mg Tabletten" Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten
- häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
- gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten
- selten: weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
- sehr selten: weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

4.1 Welche Nebenwirkungen können im Einzelnen auftreten?

- Häufig

Kopfschmerz, Schläfrigkeit.

- Gelegentlich

Abweichungen der Leberfunktionswerte, anormale EKG-Veränderungen, unregelmäßiger Herzschlag, Schwindel, Tinnitus, vertigo, Dyspnoe, trockene oder sich unangenehm anfühlende Nase, Magenschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, trockener Mund, Verdauungsstörungen, Gastritis, Juckreiz, gesteigerter Appetit, Fieberbläschen, Müdigkeit, Durst, Fieber, Schwächegefühl, Angst, Schlafprobleme.

4.2 Welche Gegenmaßnahmen sind beim Auftreten von Nebenwirkungen zu ergreifen?

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie unter Nebenwirkungen leiden. Er wird über eventuelle Maßnahmen entscheiden.

Wenn bei Ihnen eine Nebenwirkung plötzlich auftritt oder sich stark entwickelt, informieren Sie umgehend einen Arzt, da bestimmte Arzneimittelnebenwirkungen (z.B. übermäßiger Blutdruckabfall, Überempfindlichkeitsreaktionen) unter Umständen ernsthafte Folgen haben können. Nehmen Sie in solchen Fällen das Arzneimittel nicht ohne ärztliche Anweisung weiter.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die weder hier noch in der Packungsbeilage aufgeführt sind.

5 Wie ist "Bitosen 20mg Tabletten" aufzubewahren?

Lagern Sie "Bitosen 20mg Tabletten" bei normaler Raumtemperatur, und bewahren Sie das Arzneimittel in der Originalverpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt auf.

Arzneimittel sollten generell für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Quelle und Bearbeitungsstand

Information der SCHOLZ Datenbank[®] auf Basis der vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassenen Daten.

6.5.3 Method of assigning patients to treatment groups

Randomisation was carried out by FAES FARMA. All eligible patients were randomized to one of two treatment groups, each containing the sequences placebo, bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg.

6.5.4 Selection of doses in the study

The doses used in this study were a standard dose of 20 mg and up-dosing to 40 mg and 80 mg of bilastine. 20mg bilastine is equivalent to doses used in a randomized double-blind placebo-controlled study with 525 patients. It has been shown that bilastine 20 mg is effective and safe in reducing clinical symptoms in chronic spontaneous urticaria. In the first human studies, single doses up to 220 mg, multiple daily doses up to 200 mg for seven days, and multiple daily doses up to 100 mg for 14 days, were administered and well tolerated, with headache as the most frequently reported adverse event.

The favourable effect and the safety of updosing to a maximum of 4-times the standard dose has been shown in several studies before and is consistent with the international guidelines on the treatment of urticaria.

6.5.5 Selection and timing of dose for each patient

Depending on the randomisation patients received either 80 mg bilastine in the morning (V2 or V5), 40 mg in the morning (V3 or V4), 20 mg in the morning (V2 or V5) or placebo in the morning (V3 or V4). Patients were told to start with the medication in the morning of the day after V2 and on day 15 after V3, V4 and V5 respectively. Please also see study diagram on p. 22.

6.5.6 Blinding

Tablets with bilastine and placebo were practically identical in aspect and the primary packaging was identical, thus, the type of drug could only be identified by means of the

randomisation list and the emergency envelopes. FAES FARMA did hold the master randomisation

schedule and did supply the randomisation code for each patient in sealed envelopes. The code was kept in a secure place at the study site. The code was never broken during the study but there was the possibility to break the code for an individual patient only in the case of a serious or unexpected adverse event that requires knowledge of the treatment allocation. FAES FARMA did only break the randomisation code when all data had been quality controlled and accepted for final analysis, i.e. after databanks was closed for analysis. Labelling was performed according to annex 13 of GMP guidelines, ICH GCP guidelines and local drug law (AMG). The labelling was in German.

The following information was included on the label:

- 'Clinical trial sample'
- name and address of the Sponsor
- study code
- expiry date or date of production
- formulation and quantity of dosage units
- batch number
- directions for use
- storage instructions
- 'To be used in clinical trials only' and 'Keep out of the reach of children'.
- randomisation number

Urtikaria-Sprechstunde, Allergie, Charité, 10117 Berlin	
Tel.: 030-450618296	EudraCt-Nr. xxxxxxxxxxxxxx
Prüfplan	Ch.-B.: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Random-Nr.:	Besuch-Nr.: xxxxxxxxxxxxxx
Enthält Alustreifen mit jeweils 4 Tabletten	
mit jeweils 20 Milligramm Bilastin oder Placebo.	
Dosierungsanleitung: siehe Begleitschreiben	
<u>Ausschließlich zur Klinischen Prüfung bestimmt!</u>	
<i>Bei Raumtemperatur unter +25°C und für Unbefugte und Kinder unzugänglich aufbewahren.</i>	
Nicht eingenommene Prüfmedikation ist dem Prüfarzt auszuhändigen.	

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Leiter der Klinischen Prüfung: Prof. Dr. Marcus Maurer Verwendbar bis: TT.MM.JJJJ
--

6.5.7 Prior and concomitant therapy

Any concomitant medication and treatment received was documented in the CRF with indication, daily dose, and dates of administration. The patients should only take concomitant medication after approval by the Investigator. The investigator had to be informed as soon as possible about any medication taken from the time of screening until the end of visit 6 and these were fully documented in the CRF. In particular, the following concomitant medication was prohibited:

- During the study
 - Topical steroids
 - H2 antihistamines
 - Leukotriene antagonists
 - H1 antihistamine other than study medication or rescue medication
 - paracycloproteins inhibitors such as:
 - macrolide antibiotics (erythromycin),
 - imidazole antifungics (ketokonazole),
 - diltiazem,
 - cyclosporine and
 - ritonavir.
- During the past 2 weeks before start of treatment and during the study
 - Ketotifen
 - Doxepin and other tricyclic antidepressants with antihistaminergic properties
- During the past 4 weeks before start of treatment and during the study

6.5.8 Treatment compliance

The compliance was tested by questioning at each visit for medication intake, return of used study drug blisters and drug accountability log.

6.6 Efficacy and Safety Variables

6.6.1 Efficacy and safety measurements assessed and flow chart

Efficacy:

Primary efficacy parameters:

- Changes in critical stimulation time thresholds (CSTT) and change in critical temperature thresholds (CTT) after treatment with different dosages of bilastine (20 mg, 40 mg and 80 mg)

Secondary efficacy parameters:

Change in mast cell mediator release, including histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-6, IL-8, TNF) after standard dose treatment with bilastine (20 mg) compared to high dose bilastine (80 mg) and baseline.

Safety:

Safety was assessed by means of adverse events and clinical observation. All patients were asked for the occurrence of adverse events at each visit. Safety also included physical examination, electrocardiograms, routine safety laboratory assessments at first and last visit.

6.6.2 Appropriateness of measurements

The measures of efficacy for this study are changes in critical stimulation time thresholds (CSTT) and change in critical temperature thresholds (CTT). CSTT and CTT have been shown to correlate with the severity and activity of CCU (12).

6.6.3 Primary efficacy variable

The primary efficacy is assessed by performing measurements of critical time thresholds (CTT) and critical stimulation time thresholds (CSTT) after bilsatine treatment for seven days.

Critical temperature threshold (CTT), defined as the highest temperature which produces a positive wheal response, was determined using a Temp Test[®] 3.0, a Peltier effect-based electronic device designed specifically for diagnosing and monitoring symptoms of CCU (12). The temperature head of this device, which was placed directly on the volar surface of the forearm, consists of twelve elements, each 10 mm in diameter, arranged in two parallel rows. The device was set to deliver temperatures of 26°, 24°, 22°, 20°, 18°, 16°, 14°, 12°, 10°, 8°, 6°, and 4°C (each $\pm 0.1^\circ\text{C}$) to the skin for a constant period of 5 minutes. A positive response is the development of a wheal, either confluent or non-confluent, and itching within 5 minutes of removing the Temp Test.

The critical stimulation time threshold (CSTT), defined as the shortest time needed to induce wheal development, either confluent or non-confluent, within the test site by means of cold provocation at 4°C, were also determined by observing the provocation site every 30 seconds for 300 seconds.

6.6.4 Drug concentration measurements

Drug concentration measurements were not applicable in this study

6.7 Data Quality Assurance

Data collection:

Data collected on each subject was recorded in a case report form (CRF). The Investigator was responsible for ensuring that all sections of each CRF were completed correctly, and that entries could be verified against source data. If certain data were not available or not applicable, this was indicated as such on the appropriate space on the CRF. The study monitor reviewed the CRFs and checked for completeness, consistency, and plausibility.

Monitoring:

The sponsor of this study was responsible according to ICH GCP guidelines for assuring proper study conduct in regard to protocol adherence and validity of the data recorded on the CRFs. The sponsor had therefore assigned a study monitor to this study (Prof. Roswitha Bussar-Maatz, Centre for Clinical Studies (KKS), Managing Director): Her duties were to assist the investigator in the maintenance of complete, legible, well-organised, and easily retrievable data. In addition, the monitor ensured that the investigator understood all applicable regulations concerning the clinical evaluation of an investigational drug, as laid down in ICH GCP guidelines and national laws and regulations.

The investigator agreed to allow the monitor access to the study drug dispensing and storage area and all clinical data of the study patients for the above purposes and agreed to assist the monitor in these activities. The investigator accepted that the monitor visited the study site at regular intervals to review and verify the data. The monitor regarded all information, which was supplied to him as strictly confidential.

6.8 Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size

6.8.1 Statistical and analytical plans

Statistical analysis was the responsibility of Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus, head of the Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology of Charité. All analyses were performed with SPSS 12.1 and SAS 9.1.2.

The analyses of the efficacy parameters was performed for the ITT (intention to treat) population. Further details can be found in the statistical report. The design of the study was an incomplete cross over design with 4 treatment periods (including placebo). The four treatments are placebo (4 tablets placebo), 20mg verum (3 tablets placebo + 1 tablet Bilastine 20mg), 40 mg verum (2 tablets placebo + 2 tablets Bilastine 20mg), and 80 mg verum (4 tablets bilastine 20mg). To keep applications feasible and enable an interim analysis after 10 patients only two of the sixteen possible sequences of doses will be used:

Sequence A:	20 mg	40 mg	Placebo	80 mg
Sequence B:	80 mg	Placebo	40 mg	20 mg

This design allows to disentangle the dose effect from linear time effects.

Primary endpoints:

- Change in critical stimulation time thresholds (CSTT) and change in critical temperature thresholds (CTT) after treatment with different dosages of bilastine (20 mg, 40 mg and 80 mg).

.

Secondary endpoints are:

- Change in mast cell mediator release, including histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF) after standard dose treatment with bilastine (20 mg) compared to high dose bilastine (80 mg) and baseline.

6.8.2 Determination of sample size

The sample size of 20 patients is not based on any statistical methodology but is considered sufficient to adequately investigate the objectives of this exploratory study. This assumption is based on the investigator's experience with minor pilot studies about the treatment of urticaria. Formally, with 20 subjects in a within subject repeated measurement analysis with between level correlation $\rho = 0.5$ an effect size of 0.12 (Variance of Means divided by variance within groups times $1-\rho$) can be shown with power of 80% using a level of significance of 0.1. For paired comparisons effect sizes of 0.58 (mean difference divided by intraindividual standard deviation) can be shown with power of 80% using a level of significance of 0.05 (two-sided). Adjusting for multiplicity (Bonferroni correction for six comparisons) the detectable effect size is 0.79 (nquery release 7).

6.9 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analyses

There were very small changes in the conduct of the study concerning the intake of prohibited concomitant medication. To these, paracycoprotein inhibitors such as

- macrolide antibiotics (erythromycin),
- imidazolic antifungics (ketokonazole),
- diltiazem,
- cyclosporine and
- ritonavir

were added to the protocol. These changes were added to the protocol and patient information and approved by the Ethics Committee and BfArM.

7 STUDY PATIENTS

7.1 Disposition of Patients

13 women and 7 men were successfully included in the study. The age of the patients who were randomized ranged from 22 to 68 years, average value 44.9 years (table 3).

Table 3

Screening Nr	Random Nr	Age	Sex
1	1	52	M
2	2	22	F
4	3	64	M
5	11	48	F
6	5	65	F
7	6	41	F
9	7	22	F
11	8	58	M
12	9	39	F
13	10	58	M
14	12	68	M
15	13	68	F
16	14	49	M
17	16	26	F
18	15	41	F
19	17	30	F
20	18	24	M
21	19	47	F

22	20	48	F
23	21	28	F

7.2 Protocol Deviations

Patient SN 09 accidentally forgot to start with the study medication 1 week prior to Visit 6. The wash-out period between Visit 5 and 6 was therefore prolonged from 14 days +/-2 to 24 days.

8 EFFICACY EVALUATION

8.1 Data Sets Analysed

23 patients were screened and 21 found to be eligible. One patient withdrew informed consent. 20 patients received study medication and completed all visits. All patients were included in the analysis (n = 20).

8.2 Demographic and Other Baseline Characteristics

See chapter 0 and statistical report for closer specification of demographic and other baseline characteristics. Pre-existing diseases were characterized as follows (table 5):

Table 5

Patient Screening Nr.	Pre-existing disease
1	Mild ischemic heart disease

2	None
4	Food Allergies
5	Depression
6	None
7	Lumbago
9	None
11	None
12	None
13	None
14	None
15	None
16	Depression
17	None
18	None
19	None
20	None
21	None
22	Depression
23	None

8.3 Measurements of Treatment Compliance

The treatment compliance was tested by questioning at each visit for medication intake, return of used study drug blisters and drug accountability log. Compliance with the other

study related actions (e.g. abstention from concomitant drugs) was controlled by a patient diary and by asking the patients at each study visit.

8.4 Efficacy Results and Tabulations of Individual Patient Data

Summary of results:

In summary, bilastine was effective and well-tolerated in patients with CCU. This was demonstrated by a significant reduction in critical temperature threshold (CTT) and a significantly prolonged critical stimulation time threshold (CSTT).

8.4.1 Analysis of efficacy

The analysis of treatment effects showed the following results:

CTT:

Treatment with bilastine resulted in a significant reduction of the critical temperature threshold (CTT) for confluent and non-confluent wheals.

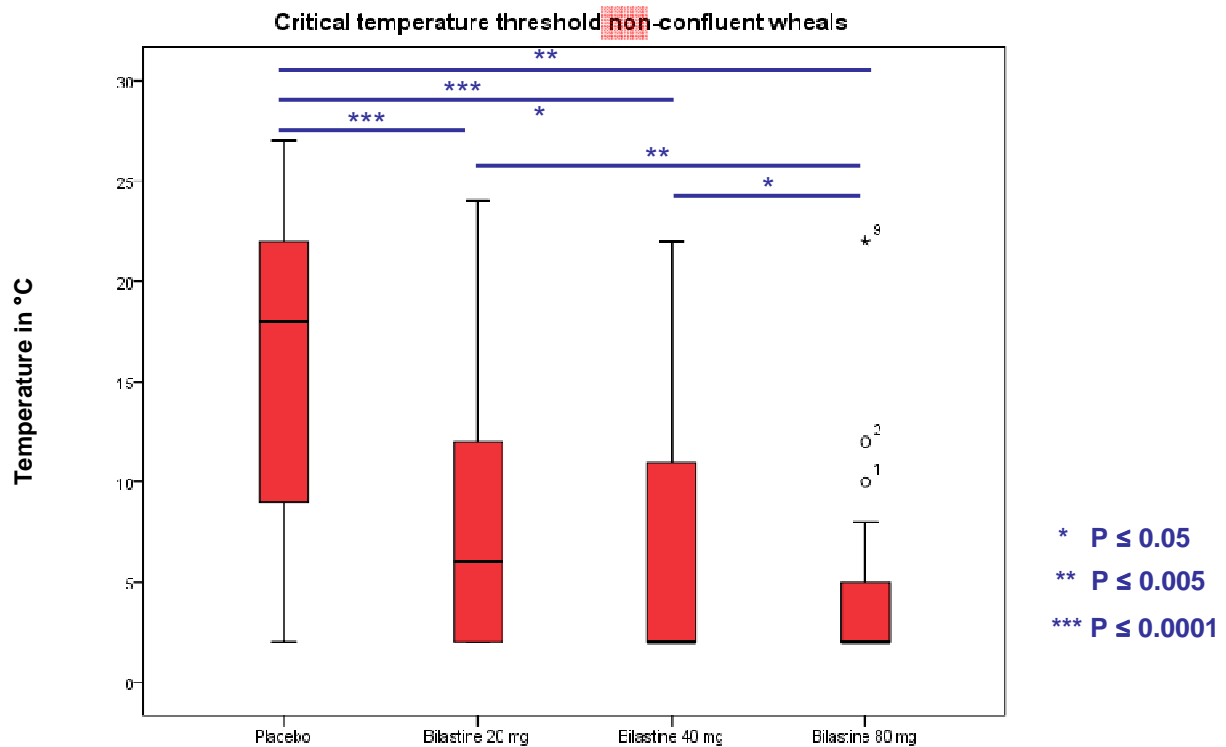
At standard dosing of bilastine the median CTT for the placebo treatment was 19°C (12 – 22°C). In addition, only one patient was symptom free, i.e. there was no evidence of a whealing response, at a provocation temperature of 4°C, the minimal testing temperature.

Following daily dosing for seven days with a standard dose of 20 mg bilastine, the median CTT value was 6°C (13 - <4°C), highly significantly different from the placebo treatment ($P < 0.0001$, Wilcoxon T test) Also, 7 patients became symptom free ($P = 0.044$ versus placebo, Fishers Exact Test) at this dose (Figure 1).

The median CTT values following seven days treatment with 40 mg and 80 mg bilastine were both below the minimal testing temperature of 4°C. The respective values of <4°C (11 - <4°C) and <4°C (5.5 - <4°C) were highly significantly ($P < 0.0001$, Wilcoxon T test) different from placebo treatment. Furthermore, the median CTT with 80 mg bilastine was significantly lower than both that of 20 mg ($P = 0.003$) and 40 mg ($P = 0.04$) illustrating the benefit of up-dosing. In addition, 11 and 12 patients respectively became symptom free ($P = 0.0012$ and $P = 0.0004$ versus placebo, Fishers Exact Test) on 40 and 80 mg bilastine.

There were no significant differences between drug doses in the number of patients becoming symptom free.

Figure 1:



CSTT

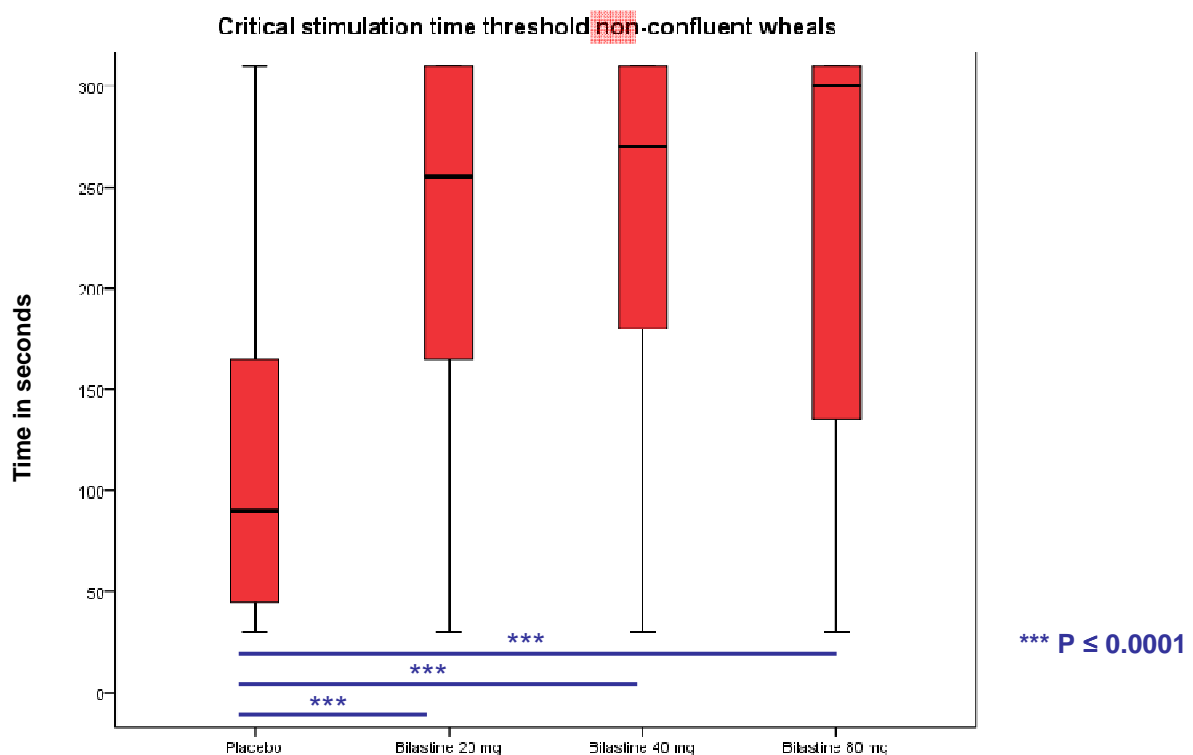
Treatment with Bilastine resulted in a significant prolongation of the critical stimulation time threshold for confluent and non-confluent wheals.

The median time for the placebo treatment was 90 s (37.5 – 172.5 s). The median CSTT values for the bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg treatments of 270 s (157.5 - >300 s), <300 s (165 - >300 s) and <300 s (127.5 - >300 s) were all highly significantly ($P < 0.0001$, Wilcoxon T test) different from the placebo treatment while the Chi-Square value of 27.831 indicates a highly significant ($P < 0.0001$) treatment effect (Friedman Test). There were no significant differences between doses (Figure 2).

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

In the placebo group, one patient was symptom free at the maximum observation time of 300 seconds. Following daily administration of 20, 40 and 80 mg bilastine, 6, 9 and 9 patients became symptom free with CSTT times in excess of 300 seconds ($P = 0.092$, $P = 0.008$ and $P = 0.008$ versus placebo respectively, Fishers Exact Test). There were no significant differences between doses.

Figure 2:



Pruritus

The median pruritus score (with 75% confidence limits) for the placebo treatment was 2.0 (1.25 – 3.0) and three patients reported no itch (Figure 3). Following treatment with the standard bilastine dose of 20 mg daily, the median pruritus score was 0 (0 - 1) ($P = 0.001$ versus placebo, Wilcoxon T test) with 13 of the 20 patients reporting no itch ($P = 0.003$ versus placebo, Fishers Exact Test).

Following up-dosing with 40 mg and 80 mg bilastine, the median pruritus scores were 0 (0 - 1) and 0.5 (0 - 1). These were significantly different from placebo ($P = 0.001$ and $P < 0.003$, Wilcoxon T test) (Figure 3). In addition, 12 and 10 patients on 40 and 80 mg bilastine respectively reported no pruritus ($P = 0.007$ and $P = 0.041$ versus placebo, Fishers Exact Test). There were no significant differences between doses.

The Friedman Chi-Square test value of 26.650 indicates a highly significant ($P < 0.0001$, Test) treatment effect of bilastine on pruritus.

Figure 3:

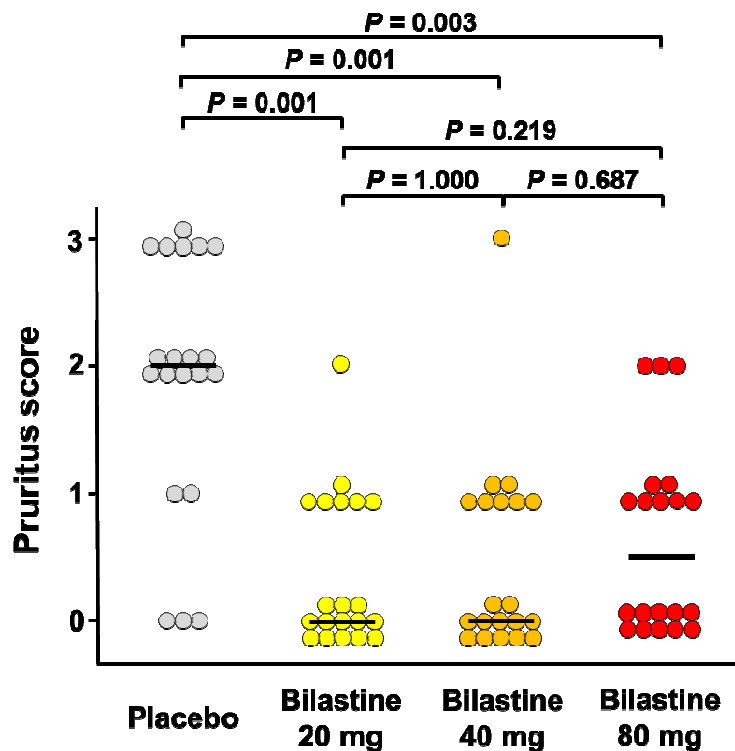


Figure 3. Pruritus scores following cold provocation. Pruritus was scored on a scale of 0 – 3. The horizontal lines indicate medians. The levels of significance values are for differences in the median scores for pruritus calculated using Wilcoxon's non-parametric test.

Five patients in the placebo group reported a burning sensation following cold provocation, one at severity level 3, and two each at levels 2 and 1. Following administration of 20 mg bilastine, two patients reported burning, one at level 2 and one at level 1. With 40 mg bilastine, only one patient reported burning at level 1. With 80 mg bilastine, three patients reported burning, one at level 2 and two at level 1. These numbers were too low for meaningful statistical analysis.

Results of Microdialysis

Histamine

Histamine recovered by microdialysis from the unprovoked skin of untreated patients during 20 minutes was 19.2 ± 1.8 ng/ml (mean \pm SEM). In the 0 – 20 minutes collection period following provocation, the concentration of histamine in the dialysate was 108.0 ± 18.1 ng/ml. This 5.6 fold increase was highly significant ($P < 0.0001$). The 5.7 and 6.4 fold increases of histamine in provoked skin compared with unprovoked skin in patients treated with bilastine at a standard 20 mg dose or up-dosed with 80 mg were not significantly from those of untreated patients.

In untreated patients the mean histamine level during the 20 – 60 minute collection period in provoked skin of 35.7 ± 6.2 ng/ml was significantly ($P = 0.005$) higher than that in unprovoked skin of 20.9 ± 2.1 ng/ml. Following treatment with 20 or 80 mg bilastine, the mean histamine levels in provoked skin of 23.7 ± 3.2 and 23.5 ± 3.1 ng/ml were significantly ($P = 0.02$ and $P = 0.013$ respectively) lower than that in skin of untreated patients (Figure 4).

Figure 4:

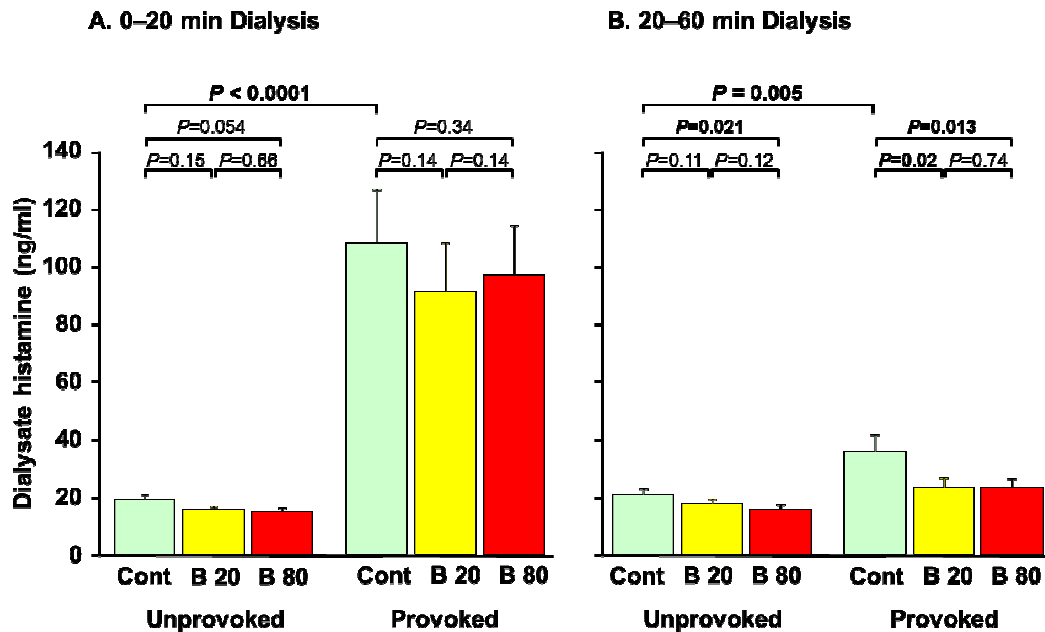


Figure 4. Dialysate levels of histamine. The green columns (Cont) are the samples obtained at visit 2 when no drug had been given. The yellow and red columns (B 20 and B80) are the samples obtained after administration of 20 and 80 mg of bilastine daily for 7 days. The statistical differences were calculated using Student's t-test for paired data.

Cytokines

In untreated patients cold provocation caused a small but not statistically significant increase in levels of IL-6 recovered by microdialysis Figure 5. In contrast, cold provocation caused 60% increase in levels of IL-8 ($P = 0.002$). Detectable baseline levels of TNF- α were found in only 7 of the 20 patients and in only two of these did provocation lead to small increases.

Treatment of patients with a standard dose of 20 mg bilastine did not cause a significant reduction of either IL-6 or IL-8. However, up-dosing with 80 mg bilastine daily for 7 days caused a 34% ($P = 0.026$) reduction in IL-6 and a 37% ($P = 0.004$) reduction in IL-6 compared with when the patients were untreated (Figure 5).

Figure 5:

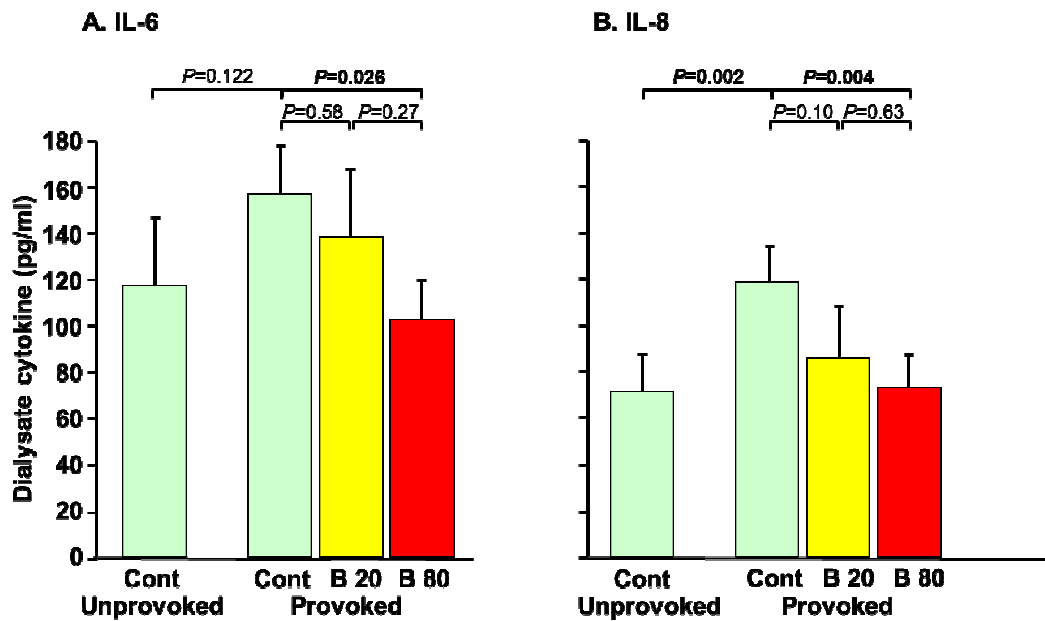


Figure 5. Dialysate levels of IL-6 and IL-8. The green columns (Cont) are the samples obtained at visit 2 when no drug had been given. The yellow and red columns (B 20 and B80) are the samples obtained after administration of 20 and 80 mg of bilastine daily for 7 days. All samples were collected between 2 and 3 hours after the time of provocation. The statistical differences were calculated using Student's t-test for paired data.

8.4.2 Statistical/analytical issues

No changes of the results of analyses were made after unblinding the data.

8.4.3 Tabulation of individual response data

Please see section 13.2.6 for the main individual efficacy results.

8.4.4 Drug dose, drug concentration, and relationships to response

Study drug was dosed as follows:

Sequence A:	20 mg	40 mg	Placebo	80 mg
Sequence B:	80 mg	Placebo	40 mg	20 mg

8.4.5 Drug-drug and drug-disease interactions

Not applicable.

8.4.6 By-patient displays

Not applicable.

8.4.7 Efficacy conclusions

This study has shown that bilastine is an effective H1-antihistamine in reducing the symptoms of cold urticaria when used in standard doses. Furthermore, up-dosing to 80 mg daily increased its efficacy and reduced mast cell mediators histamine and cytokines.

9 SAFETY EVALUATION

9.1 Extent of Exposure

All patients were exposed to three doses of bilastine: 20mg, 40mg and 80mg. Each dose was administered once daily for 7 days.

9.2 Adverse Events (AEs)

9.1.2.1 Brief summary of adverse events

No severe adverse events or suspected unexpected serious adverse reactions occurred during this study. No volunteer withdrew from the study before its completion. A total of 29

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

adverse events (AEs) were reported. There were no reported adverse responses after the end of the study.

9.1.2.2 Display of adverse events

Please see section 3.2.7 for a complete list of AEs.

9.1.2.3 Analysis of adverse events

There were 29 adverse events (AEs) reported during the study. 17 of them occurred after randomisation. One patient reported sedation on one study day with 40 mg bilastine, one dizziness with 40 mg bilastine and two others headache alone (1 with 20 mg bilastine and 2 with 40 mg bilastine). However, these patients did not report these complaints consistently and not when taking the higher dose of 80 mg bilastine. Thus these AEs are not considered to be drug-related. Other AEs, which were also probably not drug related, included; exanthema (one patient – 40 mg bilastine), dyspnoea (one patient – placebo), bronchitis/laryngitis (three patients - 80 mg bilastine), upper respiratory tract infection (one patient – 20 mg bilastine), gastric pain (two patients - 20 mg bilastine, two patients - 40 mg bilastine, one patient - 80 mg bilastine), constipation (one patient – 20 mg bilastine). There were no reported adverse responses after the end of the study.

9.2.2 Listing of adverse events by patient

Patient 04: Experienced a mild form of constipation and an acid reflux disease at different points of the study, no treatment, no action taken. Both were considered not to be related to study medication

Patient 05: Experienced a mild viral infection of the upper airways, resolved spontaneously. Not related to study medication

Patient 07: Mild complaints due to acid reflux disease and mild form of constipation which were not considered to be related to study medication. Reflux disease was treated with PPI; Patient 07 reported twice the occurrence of lumboschalgic pain, which was treated with analgetic medication. All AEs were considered not to be related to study medication

Patient 09: Experienced a moderate eczema located at the inner thigh, resolved spontaneously, not considered to be related to study medication. Experienced dizziness, resolved spontaneously, no further action taken. Considered not to be related to study medication

Patient 12: Reported the experience of headache after screening and twice after treatment. Resolved spontaneously, considered rather not to be related to treatment. Experienced a mild infection of upper airways/ laryngitis, resolved spontaneously. Considered not to be related to study medication

Patient 13: Experienced a mild viral infection of the upper airways, resolved spontaneously. Not related to study medication

Patient 14, Experienced stomach pain after medication intake, no treatment no action taken. Resolved spontaneously. Considered not to be related to study medication

Patient 15: Experienced dizziness twice, resolved spontaneously, no further action taken. Reported stomach pain after medication intake, no treatment, no action taken. Resolved spontaneously. Considered not to be related to study medication

Patient 17: Experienced stomach pain after medication intake and a mild infection of upper airways/ laryngitis, no treatment, no action taken. Resolved spontaneously. Considered not to be related to study medication

Patient 18: Experienced stomach pain after medication intake, no treatment, no action taken. Resolved spontaneously. Reported a moderate eczema, which resolved spontaneously. Both were considered not to be related to study medication

Patient 20: Experienced headache and sedation, resolved spontaneously. A relation to study drug was considered not probable as these symptoms showed no dose-dependency

Patient 22: Experienced stomach pain after medication intake, no treatment, no action taken. Resolved spontaneously. Considered not to be related to study medication

Patient 23: Experienced a mild form of constipation and reported a sensation of agitation. Resolved spontaneously, no action taken, no treatment. Both were considered not to be related to study medication.

9.3 Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events

9.3.1 Listing of deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events

None.

9.3.2 Narratives of deaths, other serious adverse events, and certain other significant adverse events

Does not apply.

9.3.3 Analysis and discussion of deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events

Does not apply.

9.4 Clinical Laboratory Evaluation

9.4.1 Listing of individual laboratory measurements by patient and each abnormal laboratory value

All patients underwent laboratory tests including blood analysis at screening and visit 6. The following parameters were tested: AP, ALT, AST, GGT, Na, K, Cl, creatinine and differential blood count. All patients underwent an ECG. Women's urine was tested for beta-HCG. These parameters were performed in order to exclude a severe disease/ drug abuse, pregnancy.

9.4.2 Evaluation of each laboratory parameter

In total, there were no clinically significant changes in laboratory markers that would point towards specific organ toxicity.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

9.5 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety

There were no other clinically significant changes in vital signs, physical findings or other observations related to study medication.

9.6 Safety Conclusions

There were no treatment-emergent SAEs during the course of the study. A total of 27 AEs occurred but none of them showed evidence (like dose-dependency) of being related to study medication. All AEs but 2 were of mild or moderate severity. Therefore, it is concluded, that therapy of CCU with bilastine in the doses administered within this study seems to be safe.

10 DISCUSSION AND OVERALL CONCLUSIONS

This study showed that bilastine given daily for seven days before provocation is an effective H₁-antihistamine in reducing the symptoms of cold contact urticaria. Increasing the dose of bilastine from 20 mg through 40 mg to 80 mg daily increased its effectiveness. Sedation was reported by only one patient with 40 mg bilastine. Histamine release was unaffected during the early phase of the response (0 - 20 min). However, levels of histamine collected during the 20 – 60 min period and IL-6 and IL-8 collected during the 2 – 3 hour period were significantly reduced.

The primary readout in this study was assessment of critical temperature thresholds (CTT) which correlate the severity and activity of CCU (2). When administered at the standard dose of 20 mg, bilastine was an effective inhibitor of the symptoms of CCU causing a reduction in the median critical temperature threshold from 18°C to 6°C (68% reduction) and causing 35% of the patients to be symptom free with the lowest provocation

temperature of 4°C. Increasing the dose of bilastine to 40 mg and then to 80 mg daily in line with the current EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines for the treatment of urticaria (2) significantly increased the effectiveness of the drug. With 80 mg bilastine, the median CTT was reduced to <4°C and 60% patients became symptom free.

In the first of three other studies with using CTT as an output measure, desloratadine at 5 mg daily for one week reduced the mean CTT from 20.5°C to 15.2°C (26% reduction) with 7/30 (23%) patients becoming symptom free (2). Increasing the dose to 20 mg reduced the mean CTT to 11°C (47% reduction) with 50% of the patients becoming symptom free. In the second study, desloratadine at 5 mg daily for two weeks resulted in a reduction in mean CTT 22°C to 19 °C (14% reduction) with no patients becoming symptom free (2). Increasing the dose to 20 mg further reduced the CTT to 12°C (45% reduction) with 5/15 (33%) becoming symptom free. In the third study, rupatadine at 20 mg daily for one week, twice the standard dose, reduced the median CTT from 18°C to 6°C (57% reduction) with 11/20 (52%) of the patients becoming symptom free (2).

Cold provocation produced a marked pruritic response in all but two patients during the period in which they were taking placebo. This response was significantly inhibited by bilastine at all doses. Because pruritus was assessed on a short four-point Likert scale, differences between doses were not apparent.

One outstanding feature of bilastine pharmacology is its interaction with transporter systems, including P-glycoprotein, which limit its penetration into the brain (2). In addition, clinical objective psychomotor tests and subjective assessment of drowsiness indicate the absence of effects of bilastine on the central nervous system. These tests also show a lack of interaction of bilastine with benzodiazepines and alcohol (2). The lack of sedation caused by bilastine, even with dose escalation, was highlighted in the present study by the fact that there was only one report of drowsiness by a single patient with 40 mg bilastine.

In untreated patients, there was a 5.6 fold increase in the concentration of histamine recovered by microdialysis during the first 20 minutes after cold provocation. This was not inhibited by bilastine at any dose. Although inhibition of histamine release from mast cells by H₁-antihistamines, including bilastine, has been demonstrated often *in vitro* the concentrations used are invariably higher than those usually reached during clinical therapy (2). Our observation that bilastine did not inhibit histamine release *in vivo* is consistent with previous reports using skin chambers or microdialysis that H₁-antihistamines do not reduce histamine released in the skin following provocation with allergen or codeine (2).

In the microdialysis sample collected from untreated patients during the 20 – 60 minute period, there was a small but significantly higher concentration of histamine in the provoked site compared with the non-provoked site. Although the mechanism for this is not clear, it may be speculated that this is due to an influx and activation of basophils as is seen in late phase responses to allergen (2) even though the cellular infiltrates in CCU are said to be 'scanty' due to the fleeting nature of these lesions (2).

The presence of an inflammatory response is supported by the observation of significant levels of IL-6 and IL-8, initially caused by the insertion on the microdialysis fibres (2). While allergen challenge significantly enhances the levels of both IL-6 and IL-8 (2). Cold provocation caused a small but significant rise in IL-8 and a small, but not statistically significant, rise in IL-6. This is consistent with the observation of a small up-regulation in CCU of cytokines observed by histology (2). Both IL-6 and IL-8 levels were significantly reduced by 80 mg but not 20 mg bilastine, again showing the advantage of up-dosing.

This study has shown that bilastine is an effective H₁-antihistamine in reducing the symptoms of CCU when used in standard doses. Furthermore, up-dosing to 80 mg daily increases its efficacy and results in the expression of additional anti-inflammatory properties. The only report of mild sedation was from one patient taking 40 mg daily suggesting that bilastine is eminently suitable for up-dosing in the aggressive treatment of urticaria.

11 TABLES, FIGURES AND GRAPHS REFERRED TO BUT NOT INCLUDED IN THE TEXT

Not applicable. However, additional figures can be found in the appending final statistical report (ANNEX VIII) and the tabulation of individual data (section 13.2.6).

12 REFERENCE LIST

1. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(3 Pt 1):417-423.
2. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004;113(4):e313-317.
3. Neittaanmaki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(4):636-644.
4. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(12):1405-1411.
5. Moller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Hautarzt* 1996;47(7):510-514.
6. Koeppel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. [Urticaria caused by cold. 104 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123(10):627-632.
7. Mölller A., B.M. H. Cold Urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, editors. *Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects*. Berlin: Springer; 1998.
8. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol Venereol* 1998;134(1):106-107.
9. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1224-1225.
10. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GALEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009.

11. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007;62(12):1465-1468.
12. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2009.
13. Di Leo E, Nettis E, Cassano N, Foti C, Delle Donne P, Vena GA, et al. Treatment of acquired cold urticaria with rupatadine. *Allergy* 2009;64(9):1387-1388.
14. Clough GF, Jackson CL, Lee JJ, Jamal SC, Church MK. What can microdialysis tell us about the temporal and spatial generation of cytokines in allergen-induced responses in human skin in vivo? *J Invest Dermatol* 2007;127(12):2799-2806.
15. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-1443.
16. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):672-679.
17. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2009.

13 APPENDICES

13.1 Study Information

13.1.1 Protocol

CONFIDENTIAL

Protocol for the Investigator Initiated Trial:

Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU)

Compound: Bilastine

USS Project code: BUCUM (Bilastine Updosing - Characterization of Underlying Mechanisms)

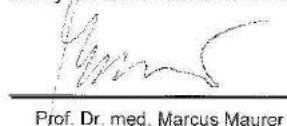
EudraCT number: 2010-019344-39

Sponsor: Allergie-Centrum-Charité
Department of Dermatology and Allergy
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin

Principal Investigator Prof. Dr. med. Marcus Maurer
Allergie-Centrum-Charité
Department of Dermatology and Allergy
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin

Authors: Prof. Dr. M. Maurer
Dr. K. Krause

I, the undersigned, have reviewed this protocol, including Appendices. I will conduct the clinical study as described and will adhere to the Ethical and Regulatory Considerations stated.



Prof. Dr. med. Marcus Maurer
Allergie-Centrum-Charité
Department of Dermatology and Allergy
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin, Germany
Tel: +49-30-450-518 043
Fax: +49-30-450-518 972
marcus.maurer@charite.de

18.11.2010
Date

Approval Page

Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU)

Compound: Bilastine

Monitor approval

.....
Prof. Dr. R. Bussar-Maatz
Managing Director
Center for Clinical Studies
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
TEL +49 30 450 553 811

.....
Date

Statistician approval

.....
Prof. Dr. P. Martus
Head
Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
TEL +49 30 450 562 162

.....
Date

PROTOCOL SYNOPSIS – BUCUM

STUDY TITLE	Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU).					
ACRONYM	BUCUM (Bilastine <u>U</u> p dosing - <u>C</u> haracterization of <u>U</u> nderlying <u>M</u> echanisms)					
OBJECTIVES	<p>Primary Objective</p> <p>To assess the effects of a standard dose (20 mg) and higher than standard doses of bilastine (40 mg and 80 mg) on symptom development during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0.</p> <p>Secondary Objectives</p> <p>To assess the effects of a standard dose (20 mg) and higher than standard doses of bilastine (80 mg) on mast cell mediator release during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0. Mediator measurements will include histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF).</p> <p>To assess the safety and tolerability of bilastine.</p>					
STUDY DESIGN / PHASE	Proof of concept investigator-initiated trial (IIT), double-blind triple cross-over, placebo-controlled					
STUDY DURATION	First subject First visit	08/10	Last subject First visit	11/10	Last subject Last visit	02/10
CENTER / COUNTRY NUMBERS	Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin					
NUMBER OF SUBJECTS	N (total) = 20 patients with CCU					
INCLUSION CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Informed consent signed and dated • Reliable method of contraception for both women of childbearing potential as well as man during the study and 3 months thereafter. A highly effective method of birth control is defined as those which result in a low failure rate (i.e. less than 1% per year) when used consistently and correctly such as implants, injectables, combined oral contraceptives, some IUDs, sexual abstinence or vasectomised partner • Outpatients with CCU for more than 6 weeks. Urticaria symptoms must comprise wheal and itch. • Age above 18 years. • No participation in other clinical trials 1 months before and after participation in this study 					

EXCLUSION CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Subjects who are inmates of psychiatric wards, prisons, or other state institutions. Existing or planned placement in an institution after ruling according to § 40 passage 1, number 4 AMG (Arzneimittelgesetz). • The presence of permanent severe diseases, especially those affecting the immune system, except urticaria and cold urticaria • The presence of permanent gastrointestinal condition which may influence the oral therapy (chronic diarrhoea diseases, congenital malformations or surgical mutilations of gastrointestinal tract) • History or presence of epilepsy, significant neurological disorders, cerebrovascular attacks or ischemia • History or presence of myocardial infarction or cardiac arrhythmia which requires drug therapy • ECG alterations of repolarisation (QTc prolongations > 450ms) • Blood pressure >180/100 mmHg and/or heart rate >100/min. • Evidence of significant hepatic or renal disease (GOT and/or GPT 3 times above the upper reference value, serum creatinine 1.5 times above the upper reference value) • History of adverse reactions to bilastine or known hypersensitivity to bilastine or its ingredients • Presence of active cancer which requires chemotherapy or radiation therapy • Presence of alcohol abuse or drug addiction • Intake of oral corticosteroids within 14 days prior to screening visit • Use of depot corticosteroids or chronic systemic corticosteroids within 21 days prior to screening visit • Use of systemic immunosuppressants/immunomodulators like ciclosporine A, dapsone, methotrexate, mycophenolate, chloroquine, and comparable drugs within 28 days prior to screening visit. • Pregnancy or breast-feeding
--------------------	--

<p>PROHIBITED CONCOMITANT MEDICATION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - During the the study <ul style="list-style-type: none"> • Topical steroids • H2 antihistamines • Leukotriene antagonists • H1 antihistamine other than study medication or rescue medication paraglycoprotein inhibitors such as: <ul style="list-style-type: none"> • macrolide antibiotics (erythromycin), • imidazolic antifungics (ketokonazole), • diltiazem, • cyclosporine and • ritonavir. - During the past 2 weeks before start of treatment and during the study <ul style="list-style-type: none"> • Ketotifen • Doxepin and other tricyclic antidepressants with antihistaminergic properties - During the past 4 weeks before start of treatment and during the study <ul style="list-style-type: none"> • Systemic corticosteroids • UV therapy including PUVA • Systemic immunosuppressives including corticosteroids, immunomodulators, immunostimulants
<p>STUDY ENDPOINTS</p>	<p>1.1 Primary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Change in critical stimulation time thresholds (CSTT) and critical temperature thresholds (CTT) after treatment with different dosages of bilastine (20 mg, 40 mg, 80 mg). <p>1.2 Secondary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Change in mast cell mediator release, including histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF) after standard dose treatment with bilastine (20 mg) compared to high dose bilastine (80 mg) and baseline. - Safety and tolerability: This includes physical examination, routine safety laboratory assessments, clinical observation, vital signs and adverse event reporting
<p>Discontinuation criteria</p>	<p><u>Premature termination of the individual participant:</u> The treatment of a participant within the study will be discontinued (1) if informed consent is withdrawn (2) when inclusion or exclusion criteria are no longer fulfilled (3) if the randomization code is broken</p>

	<p>(4) poor compliance with the study treatment or protocol (5) Loss of contact, relocation, (6) if severe adverse events (SAEs) occur which require discontinuation of the study drug</p> <p><u>Premature termination of the clinical study:</u> The whole study may be discontinued as decided by the principal investigator (1) when adverse events occur, unknown to date in respect of their nature, severity, duration or frequency in relation to the current established safety profile, and therefore medical and/or ethical reasons affect the continued performance of the study (2) Difficulties in the recruitment of subjects, especially when recalculation of the necessary sample size exceed the limits of feasibility (3) New scientific evidence provided during the study that could affect the patient safety (benefit risk analysis no longer positive)</p>
STUDY PERIOD	12 weeks per patient (2 weeks baseline/washout, 1 week treatment 1, 2 weeks washout, 1 week treatment 2, 2 weeks washout, 1 week treatment 3, 2 weeks washout, 1 week treatment 4)
INVESTIGATIONAL DRUG	Verum: Bilastine; and Placebo
STATISTICAL METHODOLOGY	ANOVA / MANOVA. All analyses will be done with SPSS 12.1 and SAS 9.1.2.
ESTIMATED BUDGET	See budget
LITERATURE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wanderer, A.A., et al., <i>Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria</i>. J Allergy Clin Immunol, 1986. 78(3 Pt 1): p. 417-23. 2. Alangari, A.A., et al., <i>Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria</i>. Pediatrics, 2004. 113(4): p. e313-7. 3. Neittaanmaki, H., <i>Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients</i>. J Am Acad Dermatol, 1985. 13(4): p. 636-44. 4. Katsarou-Katsari, A., et al., <i>Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study</i>. J Eur

	Acad Dermatol Venereol, 2008. 22(12): p. 1405-11.
5.	Moller, A., et al., [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. Hautarzt, 1996. 47(7): p. 510-4.
6.	Koeppel, M.C., et al., [Urticaria caused by cold. 104 cases]. Ann Dermatol Venereol, 1996. 123(10): p. 627-32.
7.	Möller A. and H. B.M., Cold Urticaria, in Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects., B.M. Henz, et al., Editors. 1998, Springer: Berlin.
8.	Mathelier-Fusade, P., et al., Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. Arch Dermatol, 1998. 134(1): p. 106-7.
9.	Siebenhaar, F., et al., Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. J Allergy Clin Immunol, 2004. 114(5): p. 1224-5.
10.	Magerl, M., et al., The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GALEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Allergy, 2009.
11.	Magerl, M., et al., Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. Allergy, 2007. 62(12): p. 1465-8.
12.	Mlynec, A., et al., Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. Br J Dermatol, 2009.
13.	Di Leo, E., et al., Treatment of acquired cold urticaria with rupatadine. Allergy, 2009. 64(9): p. 1387-8.
14.	Clough, G.F., et al., What can microdialysis tell us about the temporal and spatial generation of cytokines in allergen-induced responses in human skin in vivo? J Invest Dermatol, 2007. 127(12): p. 2799-806.
15.	Zuberbier, T., et al., EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy, 2009. 64(10): p. 1427-43.
16.	Siebenhaar, F., et al., High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. J Allergy Clin Immunol, 2009. 123(3): p. 672-9.
17.	Zuberbier, T., et al., Comparison of the efficacy and

	<i>safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy, 2009.</i>
--	---

Table of contents

PROTOCOL SYNOPSIS – BUCUM	3
LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS	13
1. COLD CONTACT URTICARIA	14
1.1 Clinical profile and epidemiology	14
1.2 Diagnosis and Treatment	14
2. MICRODIALYSIS	15
3. STUDY DRUG	16
3.1 Drug substance	16
3.2 Pharmacology	16
3.3 Safety	16
3.4 Toxicology	16
3.5 Previous human experience	17
3.6 Risk/Benefit Assessment	19
4. STUDY RATIONALE	22
5. OBJECTIVES	23
5.1 Primary objective	23
5.2 Secondary objectives	23
6. STUDY ENDPOINTS	23
6.1 Primary Endpoints:	23
6.2 Secondary Endpoints:	23
7. ETHICS	24
7.1 Independent Ethics Committee (IEC) or Institutional Review Board (IRB)	24
7.2 Ethical conduct of the study	24
 BUCUM protocol 18.11.2010	 9

7.3	Regulatory authorities notification/approval	25
7.4	Inspections by a supervisory authority or sponsor	25
7.5	Patient insurance	25
7.6	Patient information and consent	26
8.	STUDY POPULATION	27
8.1	Planned Number of subjects	27
8.2	Inclusion Criteria	27
8.3	Exclusion Criteria	27
8.4	Prohibited Concomitant Medication	28
9.	STUDY DESIGN	29
9.1	Course of the study	29
9.2	Cold challenge with <i>TEMP Test</i>	30
9.3	Study flow chart	31
9.4	Patient identification	32
9.5	Recruitment and screening	32
9.6	Follow-up	33
10.	STUDY MEDICATION	33
10.1	Responsibility and general information	33
10.2	Bilastine and placebo	33
10.3	Dosage and Administration	34
10.4	Packaging	34
10.5	Labelling	35
10.6	Storage	35
10.7	Drug Accountability	36
10.8	Concomitant Medication/Treatment	36
	 BUCUM protocol 18.11.2010	 10

11. SAFETY ASSESSMENTS	36
11.1 Adverse events	36
11.2 Documenting of Adverse Events (AEs)	36
11.3 Definition of an Adverse Event	38
11.4 Assessment of Severity	38
11.5 Assessment of Causality	39
11.6 Serious Adverse Event (SAE):	40
11.7 Following-Up AEs and SAEs	40
12. SUBJECT COMPLETION AND WITHDRAWALS	42
12.1 Definitions	42
12.2 Withdrawal criteria	42
12.3 Procedure for handling withdrawals	42
12.4 Premature termination of the study	42
13. DATA MANAGEMENT	44
13.1 Data Collection	44
13.2 Study Monitoring	44
13.3 Data Management	45
14. DATA EVALUATION	45
14.1 Responsibility and Target Sample Size	45
14.2 Patient Populations	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.3 Demographic and Baseline Characteristics	47
15. REPORTING	47
16. USE OF DATA AND PUBLICATION	48
17. ARCHIVING OF DATA	48

BUCUM protocol 18.11.2010	11
---------------------------	----

18.	AMENDMENTS TO THE PROTOCOL	48
19.	REFERENCES	49

List of Abbreviations and Definitions

ACC	Allergie-Centrum-Charité, Department of Dermatology and Allergology, Charité - Universitätsmedizin Berlin
ADR	Adverse drug reactions
AE	Adverse event
CCS/KKS	Center for Clinical Studies (Koordinierungszentrum für klinische Studien, KKS)
CCU	Cold contact urticaria
CRF	Case Report Form
CSU	chronic spontaneous urticaria
CV	Coefficient of variation
CSTT	Critical stimulation time threshold
CTT	Critical temperature threshold
dBCE	Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology
GCP	Good Clinical Practice
h, hr, hrs	Hour(s)
IEC	Independent ethics committee
IRB	Institutional review board
min(s)	Minute(s)
mg	Milligram
QA	Quality assurance
QC	Quality control
s	Second(s)
SAE	Serious Adverse Event
SCR	Screening
SD	Standard deviation
SOP	Standard Operating Procedure
USS	Urticaria Clinic (Urtikaria-Sprechstunde), ACC, Department of Dermatology and Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin

1 COLD CONTACT URTICARIA

1.1 Clinical profile and epidemiology

Urticaria is a very frequent skin condition characterised by transient wheal and flare type skin reactions associated with severe pruritus. In Europe alone, more than 5 million patients are thought to suffer from persisting urticaria symptoms, which either occur spontaneously, i.e. in chronic spontaneous urticaria (CSU), or as a result of environmental physical stimuli such as pressure, UV irradiation or cold (physical urticaria). Cold contact urticaria (CCU) is a frequent form of physical urticaria that is characterized by the development of wheal and flare type skin reactions due to the release of histamine and other proinflammatory mast cell mediators following exposure of the skin to cold. Because CCU is relatively frequent and easy to induce, it is a suitable model condition to assess triggers, mechanisms and causes of physical urticaria. Typically, symptoms occur within minutes after cold contact, including exposure to cold air, liquids or objects and are limited to cold exposed skin areas. However, extensive cold contact (e.g. swimming in cold water) may lead to systemic reactions such as generalized urticaria, headache, dyspnea, hypotension and loss of consciousness [1]. Several deaths in CCU have been reported due to anaphylaxis while swimming in cold water [2]. The percentage of CCU patients who experience at least one systemic reaction after extensive cold contact lies between 35-72% [1-4]. Apart from aquatic activities patients should abstain from consuming ice-cold food and beverages in order to prevent oropharyngeal edema. CCU may occur at any age but shows a peak in young adults and a weak predominance of women [1, 3, 5]. The mean duration of symptoms ranges between 4.8 and 7.9 years [1, 3, 5]. Among all physical urticaria subtypes the frequency of CCU varies between 5.7% and 33.8% in different studies [4, 6, 7]. Physical urticarias including CCU are known to severely impair the quality of life of affected patients.

1.2 Diagnosis and Treatment

In all patients with a history of wheals and/or angioedema following cold exposure a cold stimulation test (CST) should be performed. The simplest method is to place a melting ice cube in a thin plastic bag (to avoid cold damage of the skin) on the volar forearm for 5 minutes [8]. The test response is assessed 10 minutes after removing the ice cube and is considered positive, if the test site shows a palpable and clearly visible wheal-and-flare type skin reaction. Whealing is usually associated with a pruritic or burning sensation. A positive ice cube CST confirms the diagnosis of CCU. The use of cool packs and cold water baths requires caution and is not recommended for first-line screening tests, because these methods may induce systemic reactions. Patients with a positive test reaction to the ice cube CST should be evaluated for individual temperature and/or stimulation time thresholds. For this purpose a Peltier element-based electronic provocation device (TempTest®, emo systems GmbH, Berlin,

Germany) has been developed that allows for reproducible and standardized CSTs of 12 different temperatures from 4.0 to 42.0°C simultaneously [9]. Threshold testing to determine the highest temperature and/or the shortest stimulation time that induce a wheal-and-flare reaction may help patients to avoid dangerous situations, and it enables physicians to assess disease severity and treatment response more precisely [9, 10].

The treatment of choice in CCU, as well as in other inducible forms and spontaneous urticaria, are non-sedating H1 antihistamines [11-13]. Recent data have shown that up dosing of H1 blockers is significantly more effective in reducing symptoms in cold urticaria than standard-dose treatment [12]. Thus, patients who cannot be sufficiently controlled with standard-dose antihistamines should receive high-dose H1 blockers up to 4 times the standard dose as recommended by the new international guidelines for the management of urticaria [12].

2 Microdialysis

Microdialysis is a well-established technique for the continuous sampling of small, water-soluble molecules within the extracellular fluid space in vivo. It is based on the passive diffusion of substances across a semi-permeable hollow-fiber dialysis membrane driven by a concentration gradient. The molecular weight cut-off of the microdialysis membranes made from different polymeric materials typically range between 5 and 5000kDa. Analytes smaller than the membrane pores can diffuse into the inner fiber lumen and be carried to the outlet by the continuously flowing perfusion fluid. Larger analytes will either be completely rejected by the membrane pores or diffuse so slowly through these pores causing their recovery to be negligible. The dialysate samples can then be analyzed by a variety of different analysis methods, such as enzyme linked immunosorbent assays (ELISAs). Microdialysis sampling has been extensively used to continuously collect low molecular weight hydrophilic analytes in drug metabolism, neuroscience and pharmaceuticals. Since its initial use in the brain of experimental animals for the recovery of neurotransmitters, microdialysis has been adapted for use in many other tissues including skin. It has the advantage over other sampling techniques in that it can be used in intact tissues to follow temporal variations in the generation and the release of substances at discrete locations within the tissue space. An allergen-induced wheal-and-flare response model confirmed the suitability of microdialysis to assess the time course of cytokine generation from discrete sites within the skin following intradermal injection of allergen [14].

The method of microdialysis is a well-established technique at the Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, and has been used successfully in former patient populations with physical urticarias, including CCU.

3 Study Drug

3.1 Drug substance (Verum)

Bilastine encoded F-96221-BM1, 2-[4-(2-(4-(1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)piperidin-1-yl)ethyl)phenyl]-2-methylpropionic acid, is a novel drug substance which has been developed by FAES FARMA for the treatment of the symptoms of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. It is a new H1 antagonist with no sedative side effects and no cardiotoxic effects. The target dose of bilastine is a tablet of 20 mg once daily.

In a randomized double-blind placebo-controlled study with 525 patients it has been shown that bilastine 20 mg is effective and safe in reducing clinical symptoms in chronic spontaneous urticaria [12].

3.2 Pharmacology

Pharmacological studies have been conducted and show bilastine to be highly selective for the H1 receptor in both in vivo and in vitro studies. Potency of bilastine in vitro was consistently greater than cetirizine (approximately 5.5 times). In vivo tests showed bilastine to have similar or greater potency than cetirizine where histamine was used to induce response. Potency between bilastine and cetirizine varied from equivalence to bilastine being 11 times more potent than cetirizine. The potency of bilastine where IgE was used to induce an allergic response was inferior to cetirizine. Potency of bilastine was greater than fexofenadine both in vitro and in vivo.

3.3 Safety

In safety pharmacology studies bilastine proved to have no cardiovascular effects in guinea pigs and in beagle dogs at doses expected to exceed the therapeutic dose in humans. Bilastine exerted no behavioural changes and no effects on motor activity in mice and rats. No anticonvulsant activity was observed and no potentiation of the depressant effect was seen when bilastine was given to mice treated with ethanol or diazepam. Only a high dose of bilastine potentiated the effects of pentobarbital and this dose was markedly higher than the doses of other related compounds, cetirizine, astemizole and loratadine, showing a similar effect. Bilastine had no effect on the respiratory and gastrointestinal systems in rats or mice. Regarding pharmacological interactions, bilastine did not modify the hypoglycaemic effect of insulin and only high doses were able to reduce the alloxan-induced hyperglycaemia. Finally, no modification of coagulation parameters and no interaction with warfarin were observed.

3.4 Toxicology

In animal tests, bilastine was rapidly absorbed after oral administration reaching maximum blood levels within 2 hours. Plasma protein binding was medium to high. In vitro and in vivo metabolism studies have demonstrated the absence of intestinal, pulmonary, and hepatic

metabolism. Furthermore, bilastine does not induce nor inhibit the enzymatic activity of main cytochromes P450. Bilastine was mainly excreted in faeces irrespective of the route of administration.

The toxicological profile of bilastine showed that no mortality or clinical signs of toxicity occurred after single oral doses of 2000 mg/kg in rats and 5000 mg/kg in mice. By i.v. route, mortality occurred only in the higher dose groups, and LD50 was established at 30 mg/kg in mice and 45-74 mg/kg in rats. Repeat oral dose toxicity studies in mice showed that bilastine was well tolerated up to 2000 mg/kg/day administered during 13 weeks. In rats, administration of 1000 mg/kg/day during 28 days produced no relevant signs of toxicity, and doses up to 2000 mg/kg/day during 13 weeks were well tolerated. In another study in rats, after oral administration of doses up to 1000 mg/kg/day during 26 weeks only slight changes were observed in the higher dose group. Repeat oral dose toxicity studies in dogs showed that a dose of 60 mg/kg/day during 28 days was well tolerated, while higher doses, up to 1500 mg/kg, showed frequent vomiting and diarrhea, but no mortality. After 13 weeks administration of up to 1000 mg/kg no mortality was recorded, and only slight signs of toxicity were seen in the higher dose groups. A 52-week study in dogs with doses up to 800 mg/kg/day showed again no mortality at any dose and good tolerance up to 125 mg/kg.

Batteries of mutagenicity tests have shown bilastine to be non-mutagenic. Carcinogenicity studies in mice and rats showed no evidence of treatment-related neoplastic lesions. No fertility or reproductive toxicities were observed in rats exposed to bilastine up to 1000 mg/kg and in rabbits receiving bilastine up to 400 mg/kg/day.

3.5 Drug substance (Placebo)

The following ingredients are used to manufacture the placebo: microcrystalline cellulose, carboxymethyl starch (sodium), microcrystalline silica (colloidal), magnesium stearate. The proportions of these ingredients are similar to those used in the bilastine active product.

3.6 Previous human experience

The complete clinical program of bilastine investigated over 5000 individuals, either healthy volunteers or patients with either seasonal allergic rhinitis (SAR), perennial allergic rhinitis (PAR), or chronic idiopathic urticaria (CIU), 12-83 years old, in sixteen Phase I studies, 5 Phase II and 5 Phase III clinical studies. Two complementary Phase I studies are ongoing and will be available during assessment: a study to assess the effect of bilastine on driving performance and a study to assess the pharmacokinetic (PK) parameters of bilastine in patients with renal impairment.

In the first human studies, single doses up to 220 mg, multiple daily doses up to 200 mg for seven days, and multiple daily doses up to 100 mg for 14 days, were administered and well tolerated, with headache as the most frequently reported adverse event. A human mass-balance study assessed the absorption, metabolism and excretion of bilastine following oral administration of radiolabelled ¹⁴C-bilastine. Bilastine was eliminated via the faeces (67 %) and via urine (33 %). It has been shown that bilastine is not metabolized in humans. Bilastine at doses of 20 mg was as effective as cetirizine 10 mg at inhibiting wheal and flare reactions to a histamine prick test up to 24 hours post-dosing. Food and grapefruit juice reduce oral bioavailability of bilastine and therefore, it is recommended that bilastine is administered under fasted conditions. Coadministration of bilastine with erythromycin, ketoconazole and diltiazem resulted in an increase in bilastine bioavailability, without any relevant influence on the safety profile of bilastine. Since bilastine has no metabolism and is neither inducer nor inhibitor of CYP450 isoenzymes, the interaction with these drugs most likely occurs at the intestinal wall by increasing bioavailability of bilastine due to inhibition of Pgp transporters.

A PK/PD model based on data from 310 healthy volunteers (8429 bilastine plasma concentrations) has been established. According to this bilastine PK has a linear PK and follows a two-compartmental model with first order absorption and elimination.

The potential effect of bilastine in the CNS was studied against hydroxyzine and placebo, showing that no differences were detected up to 40 mg bilastine and placebo in the psychomotor performance. The overall analysis considering altogether the scores obtained in all subjective variables that indicated a sedative effect on the CNS, showed that the subjects reported feeling significantly sleepier and more passive with hydroxyzine and with 40 and 80 mg doses of bilastine in comparison with the dose of 20 mg bilastine and placebo.

No significant anticholinergic effect was found at any bilastine dose tested. Bilastine 20 mg did not potentiate the CNS depressant effects of alcohol and of lorazepam.

The cardiac safety of bilastine was extensively assessed during Phase I studies and confirmed during Phase II and Phase III studies, where no related clinically relevant effects were recorded. It was finally proven in a thorough QT/QTc study performed according to ICH E14. The evaluation of bilastine, in oral doses of 20 and 100 mg and 20 mg co-administration with ketoconazole on ventricular repolarization in healthy volunteers showed to be safe and well tolerated at two doses. The co-administration of ketoconazole with bilastine (20 mg) significantly increased the QTc, however this increase in QTc was in the same range as recently published results that studied the impact of ketoconazole alone on the QTc. In addition, PK/PD modeling suggests no relationship between plasma bilastine levels and cardiodynamic response for this dose group. Thus, the increase in QTc noted in this group is more likely due to the ketoconazole administration than to the bilastine.

Four phase II and four phase III controlled clinical studies have been performed with 20 mg bilastine once daily in patients suffering from seasonal and perennial allergic rhinitis. Overall, these studies have involved 3974 patients worldwide, who received the study treatment during two to four weeks. 1920 of those were treated with bilastine. In addition, study BILA 1503/RAP included an open label extension, investigating more than 500 patients being treated with bilastine for up to one year. One phase II and one phase III controlled clinical studies have been conducted with oral doses of bilastine in patients suffering from chronic spontaneous urticaria (CSU), involving an overall number of 742 patients. Please refer to the Investigator's brochure for more details.

3.7 Risk/Benefit Assessment

Bilastine 20 mg once daily has shown to be statistically superior to placebo and equally efficacious to comparators for reducing nasal and non-nasal symptoms of allergic rhinoconjunctivitis and for reducing symptoms of urticaria.

Regarding safety, no statistically significant differences among bilastine doses and placebo were found whereas statistically significant differences were found between bilastine and cetirizine regarding several AEs, mainly somnolence and fatigue.

The clinical development of bilastine has included evaluation of efficacy in adolescents (12-<18 years), with 81 adolescents exposed to bilastine and 117 to active comparators or placebo in 4 double blind phase III studies. No differences in efficacy between adults and adolescents were seen. Safety of bilastine in adolescents has been assessed in these studies, as well as in the open label extension phase of study BILA 1503/RAP, where 68 adolescents received treatment with 20 mg bilastine for 12 months.

The clinical studies performed with bilastine provide evidence that bilastine 20 mg once daily is effective and safe when used according to its labelling information for the symptomatic treatment of allergic rhino-conjunctivitis and urticaria in adults and adolescents.

More than 4650 patients have been analyzed for safety in all completed phase II and III studies. The patients received repeated doses of bilastine (dose range: 2.5 mg to 40 mg), placebo or a comparator for 14 or 28 days. In addition, 513 patients included in the open label extension phase of one of the studies, have received bilastine 20 mg o.d. for at least 1 year.

A total of 2186 patients were administered bilastine (1358 among them received a dose of bilastine 20 mg o.d.), 1362 patients received placebo and 1093 the comparator (cetirizine, desloratadine or levocetirizine). Taking into account all completed studies, 35.6 % of the patients receiving bilastine 20 mg reported at least 1 treatment-emergent adverse event

(TEAE). The percentage of patients reporting at least one related AE (TEAE-r) was 12.7 %. Among the patients receiving placebo, 34.6 % reported at least 1 TEAE, and 12.8 % at least 1 TEAE-r. With cetirizine, 36.6 % of patients reported at least 1 TEAE, and 14.3 % of patients reported at least 1 TEAE-r. With desloratadine, 32.6 % of patients reported at least 1 TEAE, and 11.6 % of patients reported at least 1 TEAE-r. With levocetirizine, 37% of patients reported at least 1 TEAE, and 15,8 % of patients reported at least 1 TEAE-r.

No differences among the treatment groups were observed in the percentage of patients with at least 1 AE and for the related adverse events, except in 2 studies (BILA 0601/UCI) where differences were detected in the number of patients with at least 1 TEAE between placebo (32.1 % of patients) and bilastine 20 mg (51.0 %) ($p=0.036$) and study BILA 1704/RAE where differences were detected in the number of patients with at least 1 TEAE; between bilastine 20 mg and cetirizine 10 mg (24,7% and 36,0% respectively; chi square; $p=0.031$) and number of patients with at least 1 TEAE-r (chi square; $p=0.026$) between bilastine 20 mg (14,5%) and cetirizine 10 mg (24,6%).

The most frequently reported related adverse events were somnolence (3.52% for bilastine compared to 2.86% for placebo), dizziness (1.01% for bilastine compared to 0.59% for placebo) and upper abdominal pain (0.59% for bilastine compared to 0.44% for placebo). Headache was the most common symptom in both bilastine- and placebo-treated participants (3.29% for bilastine compared to 3.38% for placebo). More frequently occurring adverse events in the placebo group were fatigue (0.88% for bilastine and 1.32% for placebo) as well as nausea (0.41% for bilastine compared to 1.03% for placebo).

In an ascending multiple dose study with dose levels 10 mg, 20 mg, 50 mg, and 100 mg over 14 days the safety, tolerability and pharmacokinetics of bilastine in healthy volunteers was evaluated. There were 110 AEs reported by 32 (67%) of the 48 subjects dosed during the study. When examined by active or placebo status, 24 of 36 subjects reported events following bilastine dosing and 8 of 12 subjects reported events following placebo. Rhinitis (as dry nose) and headache were the most common AEs reported. The majority of AEs were mild in severity and resolved without therapy. No SAEs occurred during the study, and no subjects discontinued due to AEs. No treatment-related trends were observed for vital signs, clinical laboratory parameters, physical examinations, neuropsychometrics tests, or ECGs.

The effect of bilastine on the central nervous system showed no differences in psychomotor performance for 20 mg and 40 mg compared to placebo but a slight impairment of psychomotor performance for 80 mg of bilastine. The participants felt sleepier after administration of 40 mg and 80 mg of bilastine compared to 20 mg and placebo. The percentage of patients reporting at least one related AE for nervous system disorders in dosages of 40mg was globally reported

with 10.7% of all patients compared to only 4.4% disorders in the placebo group and 1.2% in the 20mg bilastine group.

Long term safety of bilastine has been assessed during the open label extension phase of study BILA 1503/RAP, in which 513 patients received treatment with bilastine 20 mg o.d. during up to one year. During the safety extension phase, 73 of the 513 subjects withdrew for different reasons: 18 (3.5%) for adverse events, 5 (1.0%) for lack of efficacy, 37 (7.2%) were lost to follow up or patient's decision to discontinue, 8 (1.6%) for poor compliance, and 5 (1.0%) for other reasons including pregnancy or plan to become pregnant.

Over the 12 month treatment period, 68.8% of subjects reported at least one adverse event, with a mean of 4.6 events reported per patient for those patients reporting any event. Headache was the most frequently reported adverse event in 111 of the patients (21.6%). The incidence of related adverse events was 31.0% and headache was the most frequently reported related adverse event (49 cases, 9.6%).

No deaths have been reported within all clinical trials so far.

Fourteen SAEs have been reported, none of them was considered related to bilastine. The events included an anxiety attack, dysplasia of the cervix, acute convulsions due to sleep deprivation, prolonged QTc interval after 4 months of bilastine treatment (cardiologist impression was an episode of QTc prolongation after a night of stress, an alcoholic binge associated with lack of sleep and use of stimulants), auricular fibrillation with high ventricular reply (relationship to study drug in this case: probable), gastroenteritis, diarrhoea and dehydration. The outcome in all patients was reported as recovered.

Fourteen pregnancies have been communicated during the trials: follow-up was performed by investigators until birth of new-borns with normal outcome reported for every case, except a miscarriage due to an antiphospholipid syndrome (case history of repeated miscarriages).

All laboratory parameters (hematology and biochemistry) were evaluated at baseline and at the end of the study. A few abnormal values were observed, but no statistically significant differences among treatments were detected in any study. The changes between baseline and the end of the treatment of vital signs (weight, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, and ECG data) were analyzed. No statistically significant differences among treatments were detected in any study. All information about clinical studies in this section can be studied in detail in the Investigator's brochure.

Given the favourable side effect profile of bilastine and the recently demonstrated efficacy to improve the clinical symptoms in urticaria [12] appear to outweigh the known risks of bilastine.

The risks associated with the method of skin microdialysis could be localized bleeding, hematoma, superficial nerve damage or infection. These are comparable to those risks of intravenous cannulas or blood taking. The procedure is usually not painful because of pre-treatment of the skin with a topical anaesthetic (EMLA[®] cream). The local anaesthetic EMLA[®] cream, a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine, is an effective and safe treatment widely used for superficial anaesthesia of the skin. Potential side effects of EMLA[®] cream consist of localized intolerance reactions leading to erythema and pruritus. The method of microdialysis is a well-established technique at the Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, and has been used successfully by the investigators and study personal of the current trial in former studies with healthy volunteers and patient populations with physical urticarias, including CCU. In around 30 subjects investigated with the method of skin microdialysis at the Allergie-Centrum-Charité no adverse events other than localized bleeding and hematoma could be observed. Thus, the advantage of the microdialysis technique over other sampling techniques in that it can be used in intact tissues to follow temporal variations in the generation and the release of substances and its safe side effect profile appear to outweigh the known risks mentioned above.

4 Study rationale

Symptoms associated with CCU usually persist over many years and may be associated with severe systemic reactions due to cold exposure and impaired quality of life. The treatment of CCU with antihistamines is the most common and as of yet the most effective therapeutic option to reduce patients' wheal and flare type skin reactions and pruritus after cold exposure. However, sufficient reduction of urticarial symptoms in many CCU patients requires high dosing of antihistamines, e.g. up to four times the daily antihistaminic dose needed to treat patients with allergic rhinitis. The current EAACI/GA2LEN/EDF guidelines recommend an increased dosing of non-sedating antihistamines up to four times of the daily standard dose in chronic spontaneous and physical urticaria patients who do not respond satisfactorily to the standard dose [15]. Recently, it has been demonstrated that high dose antihistamines (desloratadine 20mg) are much more effective than standard doses (desloratadine 5mg) in reducing temperature thresholds in CCU [16]. Nevertheless, there is still a need for identifying the effects of high dose antihistamines compared to standard doses on mast cell mediator release, such as histamine and cytokines, in CCU patients. The novel antihistamine bilastine has been shown to be highly effective in reducing symptoms in chronic idiopathic urticaria [17]. Until now bilastine has been tested in doses up to 30mg in chronic idiopathic urticaria. Dosages ranging from 10mg to 30mg were all statistically significant compared to placebo in reducing urticarial symptoms. However, the effects of bilastine in higher dosages on urticarial symptoms are unknown so far. Given the favourable side effect profile of bilastine and considering the known

effects of high dose desloratadine in reducing temperature thresholds in CCU, {Siebenhaar, 2009 #1} bilastine seems to be an ideal candidate for studying dose-dependent antihistaminic effects on symptom development (e.g. temperature thresholds) and mast cell mediator release in CCU.

The suitability of microdialysis to assess the time course of cytokine generation was proven by an intradermal allergen challenge model which demonstrated an allergen-induced increase of cytokines in real time [14]. Therefore, it seems reasonable to study the effects of different doses of bilastine on the time course of mast cell mediator release following cold provocation in CCU with the help of skin microdialysis.

5 OBJECTIVES

5.1 Primary objective

- To assess the effects of a standard dose (20 mg), higher than standard doses of bilastine (40 mg and 80 mg) and placebo on symptom development during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0.

5.2 Secondary objectives

- To assess the effects of a standard dose (20 mg), higher than standard doses of bilastine (80 mg) and placebo on mast cell mediator release during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0. Mediator measurements will include histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF).
- To assess the safety and tolerability of bilastine.

6 Study Endpoints

6.1 Primary Endpoints:

- Change in critical stimulation time thresholds (CSTT) and change in critical temperature thresholds (CTT) after treatment with different dosages of bilastine (20 mg, 40 mg and 80 mg).

6.2 Secondary Endpoints:

- Change in mast cell mediator release, including histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF) after standard dose treatment with bilastine (20 mg) compared to high dose bilastine (80 mg) and baseline.

- Safety and tolerability: This includes physical examination, routine safety laboratory assessments, clinical observation, vital signs, ECG and adverse event reporting

7 ETHICAL, LEGAL AND REGULATORY REQUIREMENTS

7.1 Approval of Ethics Committee (according to AMG § 42 (1) and GCP-V § 7)

This protocol as well as a copy of the written patient information including all signed informed consent statements will be submitted to the Berlin Ethics Committee:

Ethics Committee of the Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin:
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Geschäftsstelle der Ethik-Kommission des Landes Berlin
Fehrbellinerplatz 1
10707 Berlin

and written unconditional IEC approval will be obtained by the Sponsor before the commencement of the study.

This approval must refer to the study by exact protocol title and number, identify the documents reviewed and state the date of review as well as IEC composition. The IEC must be informed by the Investigator of all subsequent protocol amendments and of suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) occurring during the study which are likely to affect the safety of the subjects or conduct of the study.

A copy of the Letter or Notice of Approval from the IEC must be received by FAES FARMA prior to shipment of drug supplies to the Investigator.

7.2 Ethical conduct of the study

The study will be conducted in agreement with and according to the following guidelines and directives:

- Declaration of Helsinki, (1996), according to Article 3 of the Dir 2005/28EG Appendix 1
- International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP) Guidelines: "Good Clinical Practice": Consolidated Guideline, 17.1.1997
- Applicable national laws and regulations
- Standard Operating Procedures (SOPs) of the Allergie-Centrum-Charité (ACC), and the Monitor.

7.3 Approval of Competent Authority (according to AMG § 42 (1) and GCP-V § 7)

The trial will be submitted to the BfArM for approval.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
GERMANY
Phone: +49- 228 – 207 – 4318
Fax: +49 – 228 – 207 – 4355
E-Mail: klinpruefung-bfarm@bfarm.de

The trial will only start after approval has been granted.

The Principal Investigator is responsible for informing the Ethics Committee and the BfArM of any amendment to the protocol or any safety concern related to the study medication in accordance with local requirements. All announcements/submissions to regulatory authorities (and a copy to FAES FARMA) will be done by the Sponsor.

7.4 Notification to regional authorities (according to AMG § 67)

The investigators are responsible to inform the local authorities about the study (AMG § 67). In this study, the Principal Investigator and the collaborating institutions will inform the local authorities. The names of the Sponsor and of all investigators will be provided to the local authorities (AMG § 67 Abs. 1 and 3, AMG § 12 Abs. 1-3 GCP-V).

7.5 Inspections by a supervisory authority or sponsor

The Investigators will allow employees of FAES FARMA and/or the monitoring Quality Assurance (QA) Department, monitors, and/or competent authorities to audit/inspect their facilities and to review source data.

7.6 Patient insurance

Patients taking part in this study will be insured during the entire study course. Insurance coverage shall be provided in accordance with the regulations in Germany (AMG § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 8) by the Gerling-Konzern, Vertrieb Deutschland, Regionalzentrum West, Prinzenallee 21, 40549 Detmold. The policy number is 70-5644584-4 for all subjects enrolled in the study from the time of subject's inclusion into the study, i. e., from the time written informed consent is given, to the end of the intervention period. Overall, the insurance will be provided for the entire duration of the clinical trial.

The Investigator will provide for this and supply FAES FARMA with the name, address, and telephone number of the insurance company as well as the policy number prior to IRB submission of this protocol.

7.7 Patient information and consent

The patients will be informed about the nature and purpose of the study. They will receive a brief description of the foreseeable risks and discomforts and a short description of the procedures to follow. The patients will be informed that they are free to withdraw from the study at any time without any disadvantages. Prior to the start of study related procedures, the patients will agree to the participation in the study by signing the informed consent form.

The relevant patient information and informed consent form should be given in both written and oral form in a language fully comprehensible to the prospective participant. Patients must be given an opportunity to enquire about details of the study. After a sufficient period of time for the individual's consideration and decision, comprehension and consent shall be documented on the consent form by the dated signature of the patient.

The written patient information and consent form must be approved (along with the protocol) by the Ethics Committee. The written consent document will embody the elements of informed consent as described in the Declaration of Helsinki and will also comply with local regulations and the ICH-GCP Guidelines. Each patient's signed informed consent form will be kept archived by the Investigator for monitoring activities and possible inspection by regulatory authorities.

7.8 Data Security / Data Protection

The participants' data will be saved in a pseudonymous form, which will neither contain initials nor full date of birth. All regulative requirements applying to data protection will be met. Re-identification of a participant subject's name is possible from the patient identification log, which is kept in a locked research office at the Trial site where access is only possible by the principal Investigator or persons authorised by the principal Investigator.

Patients will be informed that their disease-related data will be saved for scientific purpose (Publication, etc.) using a pseudonym. Consenting patients have got the right to be informed about the data recorded. Patients will also be informed that their pseudonymised data will be forwarded to the 'Bundesoberbehörde' (BfArM) and to the Ethics Committee responsible, in accordance with legal notification obligation for drug safety. Patients, who disagree with this process of data transfer, are not allowed to participate in this study.

8 STUDY POPULATION

8.1 Planned Number of subjects

A total of 20 patients (male and female) with CCU will be included in this study.

No steps for ensuring balancedness of the trial arms with respect to gender distribution will be taken since no gender specific differences concerning efficacy and safety of the investigational product are expected (see GCP-V § 7 (2) No. 12).

8.2 Inclusion Criteria

The subjects have to fulfil the following criteria:

- Informed consent signed and dated
- Reliable method of contraception for both women of childbearing potential as well as man during the study and 3 months thereafter. A highly effective method of birth control is defined as those which result in a low failure rate (i.e. less than 1% per year) when used consistently and correctly such as implants, injectables, combined oral contraceptives, some IUDs, sexual abstinence or vasectomised partner
- Outpatients with CCU for more than 6 weeks. Urticaria symptoms must comprise wheal and itch.
- Age above 18 years.

8.3 Exclusion Criteria

Any of the following will exclude the subject from the study:

- Subjects who are inmates of psychiatric wards, prisons, or other state institutions. Existing or planned placement in an institution after ruling according to § 40 passage 1, number 4 AMG (Arzneimittelgesetz).
- The presence of permanent severe diseases, especially those affecting the immune system, except urticaria and cold urticaria
- The presence of permanent gastrointestinal condition which may influence the oral therapy (chronic diarrhoea diseases, congenital malformations or surgical mutilations of gastrointestinal tract)
- History or presence of epilepsy, significant neurological disorders, cerebrovascular attacks or ischemia
- History or presence of myocardial infarction or cardiac arrhythmia which requires drug therapy

- ECG alterations of repolarization(QTc prolongations > 450ms)
- Blood pressure >180/100 mmHg and/or heart rate >100/min.
- Evidence of significant hepatic or renal disease (GOT and/or GPT 3 times above the upper reference value, serum creatinine 1.5 times above the upper reference value)
- History of adverse reactions to bilastine or known hypersensitivity to bilastine or its ingredients
- Presence of active cancer which requires chemotherapy or radiation therapy
- Presence of alcohol abuse or drug addiction
- Intake of oral corticosteroids within 14 days prior to screening visit
- Use of depot corticosteroids or chronic systemic corticosteroids within 21 days prior to screening visit
- Use of systemic immunosuppressants/immunomodulators like ciclosporine A, dapsone, methotrexate, mycophenolate, chloroquine, and comparable drugs within 28 days prior to screening visit.
- Pregnancy or breast-feeding

8.4 Prohibited Concomitant Medication

- During the study
 - Topical steroids
 - H2 antihistamines
 - Leukotriene antagonists
 - H1 antihistamine other than study medication or rescue medication
 - paracytoprotein inhibitors such as:
 - macrolide antibiotics (erythromycin),
 - imidazolic antifungics (ketokonazole),
 - diltiazem,
 - cyclosporine and
 - ritonavir.
- During the past 2 weeks before start of treatment and during the study
 - Ketotifen
 - Doxepin and other tricyclic antidepressants with antihistaminergic properties
- During the past 4 weeks before start of treatment and during the study

- Systemic corticosteroids
- UV therapy including PUVA
- Systemic immunosuppressives including corticosteroids, immunomodulators, immunostimulants

8.5 Distribution between sexes, note on §7, passus 2, nr. 12 of the GCP-Verordnung

The participants included in the clinical trial will not be selected with regard to their sex. Therefore, § 7, passus 2, Nr. 12 of the GCP-regulation is not applicable in the present clinical trial.

9 STUDY DESIGN

9.1 Course of the study

This is a single-center, triple crossover placebo-controlled study. A total of up to 20 patients with CCU will be included by the urticaria specialty clinics of the study site. All patients included in this study will be subjected at the screening visit (V1) to a physical examination (including cardiovascular and respiratory system, skin, head with eyes, ears, nose, throat, abdomen, neurological system), ECG and a safety profile (sodium, potassium, chloride, GOT, GPT, GGT, creatinine, urea, haemoglobin, erythrocytes, leukocytes, thrombocytes) will be performed. If the diagnosis of CCU has not been confirmed in the past, an additional cold provocation test with 4°C will be performed using TempTest 3.0. Within the subsequent baseline phase (14 to a maximum of 28 days) the patient is advised to keep a diary to document concomitant medication, physical complaints, and wellbeing. At V2, patients will be tested for CCU symptom development (critical stimulation time thresholds [CSTT] and critical temperature thresholds [CTT], using TempTest 3.0). Patients without a positive reaction will discontinue their participation, these subjects will be replaced, as well as the patients who do not manage to stay free of antihistamines for 14 consecutive days. Levels of mast cell derived mediators will be assessed by ELISA in all eligible patients before, during and after the induction of skin lesions by TempTest 3.0. The dialysate will be obtained with the method of skin microdialysis. All eligible patients will then be randomised to one of two groups: 1) bilastine 20 mg daily or 2) bilastine 80 mg daily for 7 days. The randomization also includes distribution to different treatment groups at the following visits V3-V5. At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V3 and again be tested for CCU symptom development. Levels of mast cell derived mediators will be assessed by ELISA in all patients before, during and after the induction of skin lesions by TempTest 3.0. The dialysate will be obtained with the method of skin microdialysis. Patients will then be given 1) bilastine 40 mg daily or 2) placebo for 7 days according to the randomisation at V2. All patients will be told to start with the medication 1) or

2) after completion of a two-week washout-period. At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V4 and again be tested for CCU symptom development. After another two-week washout-period patients will receive either 1) bilastine 40 mg daily or 2) placebo for 7 days (according to the randomization at V2). At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V5 and again be tested for CCU symptom development. After yet another two-week washout-period patients will receive either 1) bilastine 80 mg daily or 2) bilastine 20 mg for 7 days (according to the randomization at V2). At the end of the 7-day treatment phase patients will return for V6 and again be tested for CCU symptom development. Levels of mast cell derived mediators will be assessed by ELISA in all patients before, during and after the induction of skin lesions by TempTest 3.0. The dialysate will be obtained with the method of skin microdialysis. Also, a physical examination, ECG and safety profile will be performed.

Adverse events (AEs) reported during the study will be collected and analysed. All patients will be offered a follow up visit at the out-patients clinic of the corresponding study place to receive best medical care after having participated in the study.

	V1	V2	V3	V4	V5	V6
A:	Washout **	→BL 20 **	Washout →BL 40 *	Washout →Placebo *	Washout → BL 80 **	
B:	Washout **	→ BL 80 **	Washout → Placebo *	Washout → BL 40 *	Washout → BL 20 **	
	14-28d	7d	14d	7d	14d	7d

- * CSTT and CTT
- ** CSTT, CTT and microdialysis

This table shows the crossover design of the study. According to the randomization at V2 and the number of visit patients are given bilastine 20 mg, 40mg, 80 mg or placebo for 7 days followed by a 14 day washout period. CSTT and CTT testing are performed at each visit, microdialysis is performed at V2, V3 and V6. A detailed description of the study procedures is given in section 10.1.

9.2 Cold challenge with TEMPTest

The method of provocation is TEMPTest-based. Low voltage Peltier thermoelectric elements operate as heat/cool bodies, i.e. depending on the direction and intensity of current passing through two dissimilar semiconductors one side of the thermal element is cooled, whereas the other side is heated. TEMPTest is equipped with thermal elements embedded in a plastic body that can be secured at the skin test site. 12 different temperatures can be simultaneously applied to the skin. Thermal element settings range from 0°C to 30°C (± 0.1°C) and can be

regulated via a central microprocessor control unit, which constantly monitors, adjusts, and displays the actual temperature at the skin challenge site.

Cold stimulation time threshold testing

CSTT is defined as the longest time in the range of 10 s to 5 minutes at which a wheal reaction within the test site (A) or covering the entire test site (B) is induced by testing at 4°C. To assess CSTTs *TEMPTest* is applied to the skin at 4°C for 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 seconds to determine the "shortest duration without wheals" (SDWW). If no SDWW can be assessed within this range CSTT is set as 30 seconds. CSTT improvement should mean a longer SDWW after treatment for a defined time of cold application. In other words, an improvement should mean a delay in the wheal appearance.

Critical temperature threshold testing

CTT is defined as the highest temperature in the range of 4 to 30°C at which a wheal reaction is induced by testing for 5 minutes. To assess CTTs *TEMPTest* is applied to the skin for 5 minutes at 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, and 26°C to determine the "lowest temperature without wheals" (LTWW). If no LTWW can be assessed within this range the test result is indicated as >26°C. CTT improvement should mean the wheal appearance at lower temperature compared with basal temperature capable to induce wheals. In other words, an improvement would represent a reduction of the CTT.

Microdialysis

After pre-treatment with a topical anaesthetic (EMLA® cream) 4 microdialysis fibers per subject will be inserted into the volar forearm of a maximum of 20 subjects and perfused with saline. Following localized cold provocation with *TempTest* at the skin site of microdialysis fibers the fiber dialysate will be collected after 20 min. (histamine) and 3 hours (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13 and TNF) depending on the mediator's kinetics. All mast cell mediators (histamine, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13 and TNF) before, during and after the induction of skin lesions will be measured by ELISA.

9.3 Study flow chart

Visits	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
	Screening	14-28d after V1	7d after V2	21+-2d after V3	21+-2d after V4	21+-2d after V5

Medical history	X					
Concomitant medication + AEs/SAEs	X	X	X	X	X	X
Signed informed consent	X					
General physical examination*	X					X
ECG	X					X
Blood withdrawal**	X					X
Pregnancy test	X					X
CTT + CSTT		X	X	X	X	X
Cold provocation test (if applicable)	X					
Microdialysis		X	X			X
Randomisation		X				

* includes: cardiovascular and respiratory system, skin, head with eyes, ears, nose, throat, abdomen, neurological system

**includes: sodium, potassium, chloride, GOT, GPT, GGT, creatinine, urea, haemoglobin, erythrocytes, leukocytes, thrombocytes

9.4 Patient identification

Each patient will be identified by a number, which will be assigned to the patient at screening (e.g. 01) followed by an additional number after first randomization at V2.

9.5 Recruitment and screening

Consecutive male and female patients of the USS at the ACC with CCU will be selected based on their medical history and the inclusion and exclusion criteria described above for participation. The recruitment will be supported by publication in print and electronic media, the content of the publications will be approved by the IEC in advance. Each patient will be informed by the investigator and given a written patient information. Patients will have the opportunity to ask questions. Patients who have voluntarily signed the written informed consent may start the study procedures. A general physical examination will be performed. Female

participants must not be pregnant or breast feeding. Female patients with childbearing potential must be using adequate contraceptive precautions (contraceptive pill, depot, double barrier methods), and a pregnancy test will be performed. A general physical examination will be performed, including vitals, an extensive medical history, and laboratory safety tests, including AP, ALT, AST, GGT, Na, K, Cl, Ca, Krea, BB+Diff BB. Patients must meet all entry criteria to be enrolled.

9.6 Follow-up

Follow-up will take place during the scheduled appointments of patients at the USS of the ACC.

10 STUDY MEDICATION

10.1 Responsibility and general information

The IMP and the corresponding placebo will be provided by FAES FARMA. FAES FARMA is responsible for production, packaging, labelling, importation, delivery to the study center, and all legal affairs concerning production, packaging, labelling, importation, delivery to the study center of the IMP and the corresponding placebo. The batch number and the expiration date or the date of production will be documented in the trial master file.

10.2 Bilastine and placebo

Each tablet contains 20 mg bilastine. The tablets contain the following ingredients:

- the active substance F-96221-BM1,
- microcrystalline cellulose as a diluent,
- carboxymethyl starch as a disintegrant,
- magnesium stearate as a lubricant, and
- colloidal silicon dioxide as glidant.

The drug product is packaged into an Aluminium/Aluminium blister pack.

The placebo tablets will contain the inactive ingredients as listed above. Tablets with bilastine and placebo are practically identical in aspect. Placebo medication is formulated as tablets for oral administration and will be provided by FAES FARMA.

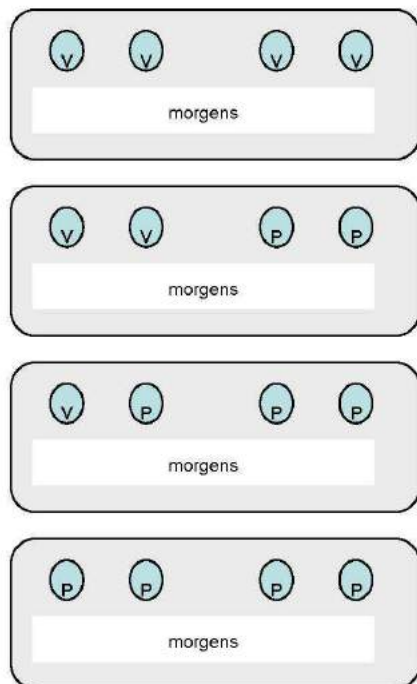
10.3 Dosage and Administration

During the treatment phase all patients will be administered four tablets in the morning. Depending on the randomisation patients will receive either four tablets of bilastine in the morning (V2 or V5), two tablets of bilastine and two tablets of the placebo in the morning (V3 or V4), one tablet of bilastine and 3 tablets of placebo in the morning (V2 or V5) or four tablets of placebo in the morning (V3 or V4). Patients will be told to start with the medication in the morning of the day after V2 and on day 15 after V3, V4 and V5 respectively.

The medication should be taken at least 1 hour after consumption of food and fruit-juice drinks should be avoided to allow for the best bioavailability of bilastine. The last dose of tablets before visits 3, 4, 5 and 6 should be taken in the clinic before testing to allow for comparable pharmacokinetics in all patients.

10.4 Packaging

The packaging and randomisation will be carried out by FAES FARMA. Packaging of bilastine will be in aluminium strips. Each strip holds 4 tablets for the morning. The strips are labelled in German, placed in sachets and packaged in a box.



10.5

10.6 Labelling

Labelling will be performed according to annex 13 of GMP guidelines, ICH GCP guidelines and local drug law (AMG). The labelling will be in German.

The following information will be included on the label.

- 'Clinical trial sample'
- name and address of the Sponsor
- study code
- expiry date or date of production
- formulation and quantity of dosage units
- batch number
- directions for use
- storage instructions
- 'To be used in clinical trials only' and 'Keep out of the reach of children'.
- randomisation number

Urtikaria-Sprechstunde, Allergie, Charité, 10117 Berlin	
Tel.: 030-450618296	EudraCt-Nr. xxxxxxxxxxxxxx
Prüfplan	Ch.-B.: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Random-Nr.:	Besuch-Nr.: xxxxxxxxxxxxxxxx
Enthält Alustreifen mit jeweils 4 Tabletten	
mit jeweils 20 Milligramm Bilastin oder Placebo.	
Dosierungsanleitung: siehe Begleitschreiben	
<u>Ausschließlich zur Klinischen Prüfung bestimmt!</u>	
<i>Bei Raumtemperatur unter +25°C und für Unbefugte und Kinder</i>	
<i>unzugänglich aufbewahren.</i>	
Nicht eingenommene Prüfmedikation ist dem Prüfarzt auszuhändigen.	
Leiter der Klinischen Prüfung: Prof. Dr. Marcus Maurer	
Verwendbar bis: TT.MM.JJJJ	

10.7 Storage

The Investigator will be responsible for ensuring that the study drugs are stored in a locked cabinet with limited access and in accordance with the instructions on the study medication labels.

10.8 Drug Accountability

The Investigator will maintain accurate records of the disposition of all study drugs received, administered (following the patient's diary) and accidentally destroyed.

10.9 Concomitant Medication/Treatment

Any concomitant medication and treatment received must be documented in the CRF with indication, daily dose, and dates of administration. The patients should only take concomitant medication after approval by the Investigator. The Investigator must be informed as soon as possible about any medication taken from the time of screening until the end of visit 3 and this will be fully documented in the CRF.

11 SAFETY ASSESSMENTS

11.1 Adverse events

The recording of adverse events (AEs) is a complementary aspect of the study documentation. Detailed guidelines are set below.

11.2 Documenting of Adverse Events (AEs)

Any AE, whether classified as related to the investigational product or not, that occurs in a subject in this clinical study will be recorded by the Investigator in the CRF. The occurrence of AEs will be confirmed for each subject by questioning and/or examination on each study day. AEs will be obtained by questioning the patients non-leading questions (e.g., "How do you feel?") and by spontaneous reporting by the patients.

The investigator will closely monitor any AE and will adopt the necessary clinical measures to ensure the safety of the patients. The AE collection period ranges from the signature of the informed consent to the end of the trial (end of visit 6) or premature discontinuation of the trial subject.

If an AE is still present after the clinical trial is completed it should be followed up until there is an outcome or until otherwise agreed between the sponsor and the investigator.

Severe adverse events (SAEs) coming to the knowledge of the investigator after the last protocol dictated contact with the trial subject will be reported only if the investigator judges that there is at least a reasonable possibility (categories possible, probable, or unlikely) for the investigational product to have caused the event.

When an AE/SAE occurs, it is the responsibility of the investigator to review all documentation (e.g. hospital progress notes, laboratory, and diagnostic reports) relative to the event. The Investigator must then record all relevant information regarding an AE/SAE on the CRF. Each AE and SAE will be described by its duration, severity, relationship to the study medication, the study day, the taken actions and the outcome of the subject.

A "Record of Death" CRF page is being used to collect all deaths that occur during the study. If death was the result of an AE or if the Investigator believes there is a reasonable possibility that the death was related to the study, the "Record of Death" CRF page and the "SAE" CRF page will be completed. If death was not the result of an AE and the Investigator believes that there is not a reasonable possibility that the death was related to the study, the "Record of Death" CRF page only will be completed.

The investigator will:

- Document all AEs including clinically significant laboratory abnormalities.
- Check that AEs have been recorded on the CRF.
- Document that SAEs have been reported and documented in accordance with the correct SOP.
- Report within 24 hours any SAE to the Sponsor and FAES FARMA, preferable by fax (or by telephone) and to the Ethics Committee.

The telephone number of the responsible person at FAES FARMA to which the SAEs have to be reported are listed below:

Pharmacovigilance Hotline: Dr. Manuel Ruiz Miján mruizes.es Tel.: 628 043 516

Sonia Fernandez sfernandaes.es Tel.: 646 087 854

Medical Director: Lourdes Azcarate azcarateaes.es Tel.: 629 40 51 35

Investigators must provide follow up information, where appropriate. Missing information on the SAE form must be actively sought by the Investigator. As soon as the required information is available the Investigator must obtain all data needed to support a complete written follow up SAE report. If the SAE is ongoing then follow up information must be collected until a stable outcome is known.

The Investigator informs the responsible Ethics Committee about all serious or unexpected adverse events which occur during the study and which could adversely affect the safety of the

study subjects or the conduct of the study. In case of death the investigator informs the Ethics Committee (anonymized personal data), the BfArM and FAES FARMA (pseudonymized personal data). Regulatory Authority must be informed by the Sponsor about all drug reactions that are both serious and unexpected, which occur during the study and which could adversely affect the safety of the study subjects or the conduct of the study. In case of death the sponsor has to send all relevant data within 7 days to Ethics committee and relevant Regulatory Authorities.

11.3 Definition of an Adverse Event

Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product, and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An AE can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom or disease temporally associated with the use of the investigational product, whether or not related to the investigational product.

At the time of the occurrence of AE, the administration of the investigational product does not need to have been initiated yet. If initiated, it does not necessarily need to have a positive causal relationship to the event (categories possible and probable). An AE must be temporally associated with the patient's participation in the trial, i.e. it must occur between signing the informed consent or another exactly specified subsequent time point, and the last scheduled contact with the patient.

An AE does include a/an:

- Increase in frequency or intensity of a pre-existing episodic event or condition
- Condition detected or diagnosed after study administration even though it may have been present prior to the start of the study.

An AE is defined as expected or unexpected according to the list of adverse drug reactions (ADR) in the Investigational Drug Brochure (IDB). An unexpected ADR relates to an event, the nature or severity of which is not consistent with the product characteristics.

11.4 Assessment of Severity

"Severity" of the event will be described according to the following definitions:

- Mild: subject is aware of symptoms but is easily able to tolerate them.
- Moderate: subject experiences enough discomfort to interfere with normal activity.
- Severe: subject is unable to carry out normal activities.

11.5 Assessment of Causality

The causal relationship of an adverse event with the study medication will be established based on the following definitions:

Certain	<p>Event or laboratory test abnormality, with plausible temporal relationship to drug intake.</p> <p>Cannot be explained by disease or other drugs – response to withdrawal clinically plausible</p> <p>Event definitive pharmacologically or phenomenologically.</p> <p>Re-challenge (if necessary)</p>
Probable	<p>Event or laboratory test abnormality, with reasonable temporal relationship to drug intake.</p> <p>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</p> <p>Response to withdrawal clinically reasonable</p> <p>Re-challenge not necessary</p>
Possible	<p>Event or laboratory test abnormality, with reasonable temporal relationship to drug intake.</p> <p>Could also be explained by disease or other drugs</p> <p>Information on drug withdrawal lacking or unclear</p>
Unlikely	<p>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</p> <p>Disease or other drug provides plausible explanations</p>
Not related	<p>Event occurring before administration of the study drug or</p> <p>Event or concomitant illness due wholly to factors other than the study drug.</p>

Unassessable/ unclassifiable	A report suggesting an adverse reaction. Cannot be judged because of insufficient or contradictory information. Report cannot be supplemented or verified
---------------------------------	---

11.6 Serious Adverse Event (SAE):

Serious AE is any AE that:

- is fatal
- is life-threatening
- requires inpatient hospitalisation or prolongs existing hospitalisation
- results in persistent or significant disability or incapacity
- is a congenital anomaly or birth defect, or
- is any other medically important event that may jeopardise the patient or may require intervention to prevent one of the other above outcomes.

Life threatening in this context means that the trial patient was in an immediate risk of death at the time of the event. It does not mean that the event might hypothetically have caused death if it were more severe or lasted longer. All AEs will be described in the Final Trial Report.

11.7 Following-Up AEs and SAEs

All AEs and SAEs must be followed until resolution, until the event is otherwise explained, or the subject is lost to follow up. The Investigator is responsible to ensure that follow up includes any supplemental investigations as may be indicated to elucidate as completely as practical the nature and/or causality of the AE or SAE. This may include additional laboratory tests or investigations, histopathological examination, or consultation with other health care professionals.

SP may request that the Investigator perform or arrange for the conduct of supplemental measurements and/or evaluations.

New or updated information will be recorded on the originally completed "SAE" CRF page with all changes signed and dated by the Investigator.

11.8 Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR)

A Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) is any suspected adverse reaction related to the study treatment that is both serious and unexpected.

“Unexpected” means that the nature and severity of the adverse reaction are not consistent with the information about the study medication in question set out in the summary of product characteristics.

11.9 Reporting of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs)

The Sponsor will report all suspicious cases of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) to the relevant Ethics Committee, the relevant regulatory authorities and to relevant regulatory authorities of other European member states and other contracting states of the EWR agreement, if the study is run in their territory immediately, at the latest 15 days after it becomes known. He will also inform all Investigators involved in the trial. The Sponsor will also report within 24 hours of knowledge any SUSAR to FAES FARMA, preferable by fax (or by telephone).

The telephone number of the responsible person at FAES FARMA to which the SAEs have to be reported are listed below:

Pharmacovigilance Hotline: Dr. Manuel Ruiz Miján mruizes.es Tel.: 628 043 516

Sonia Fernandez sferrandaes.es Tel.: 646 087 854

Medical Director: Lourdes Azcarate azcarateaes.es Tel.: 629 40 51 35

In case of a fatal or life threatening SUSAR the Sponsor will report all information relevant for judging the event immediately, at the latest 7 days after the event becomes known to the relevant Ethics Committee, the relevant regulatory authorities and to relevant regulatory authorities of other European member states and other contracting states of the EWR agreement, if the study is run in their territory as well as to all Investigators involved in the trial. After a further 8 days all further relevant information must be available.

Adverse Reactions

Adverse reactions are all untoward and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose administered.

12 SUBJECT COMPLETION AND WITHDRAWALS

12.1 Definitions

- A completed patient is one who has completed at least 6 visits (V6).
- A drop-out is a patient who stops prematurely due to reasons unrelated to the study. Drop-outs will be replaced.
- A withdrawal is a patient who stops prematurely for reasons related to the study, e.g. an AE or due to mental tension caused by the testing procedures. A patient who simply wishes to withdraw from the study should also be considered a withdrawal.

12.2 Withdrawal criteria

The study will be discontinued and the patient withdrawn from the study in the following instances:

1. Occurrence of serious or severe adverse events (such as allergic reactions to study drug or study procedures, pregnancy, laboratory abnormalities) requiring discontinuation of the study.
2. Patient's request or lack of compliance.

Any reason for leaving the study must be documented in the CRF. The patients are not obliged to state the reason for withdrawal. However, the reason for withdrawal or the failure to provide a reason must be documented by the Investigator on the Completion / Withdrawal Section of the CRF.

12.3 Procedure for handling withdrawals

Patients withdrawn due to treatment related AEs should be followed-up until the adverse event outcome has been established.

Every effort should be made by the Investigator to follow-up patients who have withdrawn from the study.

12.4 Premature termination of the study

Premature termination of the individual participant:

The treatment of a participant within the study will be discontinued

- (1) if informed consent is withdrawn
- (2) when inclusion or exclusion criteria are no longer fulfilled, for example:
 - Allergic reaction to the study medication or procedures;
 - Evidence of drug-abuse or the use of prohibited concomitant medications during the study
 - Pregnancy

- (3) if the randomization code is broken
- (4) poor compliance with the study treatment or protocol
- (5) Loss of contact, relocation
- (6) if adverse events occur which require discontinuation of the study drug, for example:
 - Erythrocytes < 2.00 Mio/cmm
 - Thrombocytes < 50 T/cmm
 - Leucocytes < 2000 /cmm
 - Serum-creatinine 1.5 and / or BUN times above the upper reference value)
 - GOT and/or GPT and/or alcalic phosphatase 3 times above the upper reference value)
 - ECG alterations of repolarisation (QT prolongations > 450)

12.5 Premature termination of the study

Premature termination of the clinical study:

The whole study may be discontinued as decided by the principal investigator

- (1) when adverse events occur, unknown to date in respect of their nature, severity, duration or frequency in relation to the current established safety profile, and therefore medical and/or ethical reasons affect the continued performance of the study
- (2) Difficulties in the recruitment of subjects, especially when recalculation of the necessary sample size exceed the limits of feasibility
- (3) New scientific evidence provided during the study that could affect the patient safety (benefit risk analysis no longer positive)

12.6 Follow up Procedures and Continuing Medical Care after (premature) Termination

Subjects are free to discontinue their participation in the study at any time, without prejudice to further treatment. Subjects who discontinue from the study should always be asked about the reason(s) for their discontinuation and about the presence of any adverse events. If possible, they should be seen and assessed by an investigator. Adverse events should be followed up. The subject should return any questionnaires and investigational products.

In the event of premature discontinuation of study drug by a subject, the investigations scheduled for the last visit should be performed, if possible. In any case, the CRF page entitled "End of study" must be completed. All withdrawals due to a serious adverse event must be reported within one working day. All serious adverse events must be reported and followed up until resolution or stabilisation.

Patients with regular termination of the study will be integrated into the routine care of the urticaria outpatient clinics (USS) of the Allergie-Centrum-Charité after the discharge visit.

13 DATA MANAGEMENT

13.1 Data Collection

Data collected on each subject will be recorded on a case report form (CRF). The Investigator is responsible for ensuring that all sections of each CRF are completed correctly, and that entries can be verified against source data. If certain data are not available or not applicable this will be indicated as such on the appropriate space on the CRF. Any errors should have a single line drawn through them and the correct data should be entered at the side with the Investigator's initials, the date and a short reason for the change. In order to facilitate further handling, CRFs should preferably be completed with a black ball-point. The study monitor will review the CRFs and check for completeness, consistency, and plausibility.

The following source data must be present:

- Patient identification list
- Informed consent
- Test results
- Serious adverse event reports

The following data will be recorded directly on the CRF and will be considered as source data:

- Demographic data
- Medical history
- Physical examination
- Concomitant medication
- Concomitant diseases

13.2 Study Monitoring

The Sponsor of this study is responsible according to ICH GCP guidelines for assuring proper study conduct in regard to protocol adherence and validity of the data recorded on the CRFs. The Sponsor has therefore assigned a study monitor to this study (Roswitha Bussar-Maatz, Centre for Clinical Studies (KKS), Managing Director): Her duties are to assist the Investigator in the maintenance of complete, legible, well-organised, and easily retrievable data. In addition, the monitor will ensure that the Investigator understands all applicable regulations concerning the clinical evaluation of an investigational drug, as laid down in ICH GCP guidelines and national laws and regulations.

The Investigator agrees to allow the monitor access to the study drug dispensing and storage area and all clinical data of the study patients for the above purposes and agrees to assist the monitor in these activities. The Investigator accepts that the monitor will visit the study site at regular intervals to review, verify, and collect the data. The monitor will regard all information, which is supplied to him or her as strictly confidential.

13.3 Data Management

The Data Management Group of the USS/ACC will perform double data entry by means of a computer database. After verification of the data, plausibility checks will be performed by KKS. Data Listings will be generated from the verified file so that key database elements can be compared with the original CRF and remaining errors can be corrected. Queries will be issued, e.g. on missing data, inconsistencies, or implausibility. After resolving all queries the corrected files will be retained as the final records of the study.

Medication names and adverse events will be coded using internationally recognised reference lists (MEDRA dictionary). Study specific audits may be performed by regulatory authorities. Quality control on the data will be performed on an ongoing basis during the study.

All data management activities will be done according to Good Clinical Practice (GCP) as required by regulatory authorities. Clean data sets will be provided to the statistician to perform the statistical analysis.

14 DATA EVALUATION

14.1 Responsibility, Study Design, and Target Sample Size

Statistical analysis will be the responsibility of Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus, head of the Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology of Charité. All analysis will be performed with SPSS 12.1 and SAS 9.1.2.

The design of the study is an incomplete cross over design with 4 treatment periods (including Placebo). The four treatments are Placebo (4 tablets placebo), 20mg Verum (3 tablets placebo + 1 tablet Bilastine 20mg), 40 mg Verum (2 tablets placebo + 2 tablets Bilastine 20mg), and 80 mg Verum (4 tablets Bilastine 20mg). To keep applications feasible and enable an interim analysis after 10 patients only two of the sixteen possible sequences of doses will be used (see also section 10.1):

Sequence A:	20 mg	40 mg	Placebo	80 mg
Sequence B:	80 mg	Placebo	40 mg	20 mg

This design allows to disentangle the dose effect from linear time effects.

The sample size of 20 patients is not based on any statistical methodology but is considered sufficient to adequately investigate the objectives of this exploratory study. This assumption is based on the investigator's experience with minor pilot studies about the treatment of urticaria. Formally, with 20 subjects in a within subject repeated measurement analysis with between level correlation $\rho = 0.5$ an effect size of 0.12 (Variance of Means divided by variance within groups times $1-\rho$) can be shown with power of 80% using a level of significance of 0.1. For paired comparisons effect sizes of 0.58 (mean difference divided by intraindividual standard deviation) can be shown with power of 80% using a level of significance of 0.05 (two-sided). Adjusting for multiplicity (Bonferroni correction for six comparisons) the detectable effect size is 0.79 (nquery release 7). An interim statistical analysis of mast cell mediators assessed by the method of microdialysis will be performed after 10 subjects have completed the study. If the sample size of 10 subjects is shown to be sufficient to adequately investigate the effect of bilastine on mast cell mediator release, the assessment of mediator release by microdialysis will no longer be performed in the following 10 subjects undergoing the study. Note that this is not an interim analysis which possibly modifies the conduct of the study concerning the primary outcome and thus has not to be taken into account for sample size or confirmatory analyses.

14.2 Patient Populations

The number of randomised subjects that had various assessments and completed the study will be tabulated by treatment group. Prematurely discontinued subjects will be summarised by reason of withdrawal and treatment.

The following patient populations will be defined:

ITT Population

The main evaluation will be carried out by an intent-to-treat (ITT) analysis. The ITT population will consist of all randomised patients who provide at least one postdose efficacy assessment. No imputation of missing values is justified, thus for overall comparisons and specific paired comparisons subjects with missing data in the outcome variables have to be excluded.

Per-protocol Population

If it appears necessary after discussion of the ITT results, further analysis will be performed on a per-protocol (PP) population. The PP population will consist of patients without major protocol deviations as specified in the statistical analysis plan. The PP population is defined as randomised patients who have performed all postdose efficacy assessments. PP population patients must have taken their study medication correctly and should not have been

administered other antihistamines or leukotriene antagonists or corticosteroids as described in the "prohibited concomitant medication".

Safety Population

All randomised patients who received treatment with study medication will be valid for safety analysis.

All protocol deviations will be discussed with the project leader and the responsible biometrician and it will be decided for each patient prior to unblinding to which population he will be assigned to.

SAEs will be reported casuistically.

14.3 Demographic and Baseline Characteristics

Descriptive statistics for demographic parameters will be presented both for the safety and the efficacy populations (ITT and PP). The descriptive statistics will include number of observations, mean, standard deviation, median, minimum, and maximum for continuous variables and number of observations and their percentages for categorical parameters.

14.4 Primary and secondary outcome variables

If sufficient number of subjects is recruited, appropriate statistical tests will be advanced. For continuous variables (primary and secondary endpoints) with expected normal distribution, Manova with baseline value as continuous covariate followed by paired t-tests will be used. If parametric assumptions are unwarranted, nonparametric analogies such as the overall Friedman test and the pairwise sign test or Wilcoxon signed rank test will be advanced.

Due to the small sample sizes, statistical significance at the trend level ($\alpha = 0.1$) will be interpreted as preliminary evidence of efficacy. The value of exploratory analyses is small due to the limited number of patients. Regression models for the influence of prognostic variables (e.g. disease duration, age) will take into account the dependency of repeated measurements in the same subject using adequate statistical techniques (mixed models, GEE).

15 REPORTING

A complete draft report will be prepared by the Investigator and the Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology, in accordance with ICH guideline on the structure and content of clinical study reports. The draft report will be sent to the Sponsor for approval.

Upon Sponsors approval of the draft report, a final report will be prepared by the investigators and the Department of Biostatistics and Clinical Epidemiology and signed by all relevant parties.

16 USE OF DATA AND PUBLICATION

The investigator is authorized to publish any data arising from the study, if the following conditions are considered. The work should be provided to the Sponsor and to FAES FARMA for their information and comments. The investigator and FAES FARMA agree on the content of the publication in advance. The scientific neutrality of any public disclosure may not be affected by the commitment to agree on the subject of publication.

17 ARCHIVING OF DATA

The Investigator will archive all study data (Patient Identification Code List, source data and Investigator's File) and relevant correspondence. These documents will be kept on file according to the requirements of the ICH GCP guidelines.

The Sponsor will archive the original protocol including amendments, the report and the original CRFs and will retain all essential documents pertaining to the study according to the requirements of the ICH GCP guidelines.

The KKS will archive the first copy of the CRF and a copy of the patients diary until disposal. . The Sponsor agrees that the KKS will retain a copy of the protocol, documentation, approvals, and all other documents related to the study, including certificates that satisfactory audit and inspection procedures have been carried out.

18 AMENDMENTS TO THE PROTOCOL

No modifications -except for emergencies- of the protocol are allowed unless discussed in detail with FAES FARMA. Any protocol amendments must be approved by the Principal Investigator, FAES FARMA, the Monitor and the Statistician before submission to the relevant Ethics Committee and must not be implemented until approval is received. Once approved all protocol amendments must be applied to all succeeding patients in the study.

All protocol amendments concerning ethical aspects of the study will be submitted to the IEC/IRB. The IEC/IRB will decide whether a vote is necessary.

Technical changes during the study course (e.g. changes in personnel) do not have to be submitted to the IEC/IRB, but have to be notified to the Sponsor.

19 REFERENCES

1. Wanderer, A.A., et al., *Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 1986. 78(3 Pt 1): p. 417-23.
2. Alangari, A.A., et al., *Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria*. Pediatrics, 2004. 113(4): p. e313-7.
3. Neittaanmaki, H., *Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients*. J Am Acad Dermatol, 1985. 13(4): p. 636-44.
4. Katsarou-Katsari, A., et al., *Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. 22(12): p. 1405-11.
5. Moller, A., et al., *[Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]*. Hautarzt, 1996. 47(7): p. 510-4.
6. Koepfel, M.C., et al., *[Urticaria caused by cold. 104 cases]*. Ann Dermatol Venereol, 1996. 123(10): p. 627-32.
7. Möller A. and H. B.M., *Cold Urticaria*, in *Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects*, B.M. Henz, et al., Editors. 1998, Springer: Berlin.
8. Mathelier-Fusade, P., et al., *Clinical predictive factors of severity in cold urticaria*. Arch Dermatol, 1998. 134(1): p. 106-7.
9. Siebenhaar, F., et al., *Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2004. 114(5): p. 1224-5.
10. Magerl, M., et al., *The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GALEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations*. Allergy, 2009.
11. Magerl, M., et al., *Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine*. Allergy, 2007. 62(12): p. 1465-8.
12. Mlynek, A., et al., *Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria*. Br J Dermatol, 2009.
13. Di Leo, E., et al., *Treatment of acquired cold urticaria with rupatadine*. Allergy, 2009. 64(9): p. 1387-8.
14. Clough, G.F., et al., *What can microdialysis tell us about the temporal and spatial generation of cytokines in allergen-induced responses in human skin in vivo?* J Invest Dermatol, 2007. 127(12): p. 2799-806.
15. Zuberbier, T., et al., *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria*. Allergy, 2009. 64(10): p. 1427-43.

16. Siebenhaar, F., et al., *High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study.* J Allergy Clin Immunol, 2009. 123(3): p. 672-9.
17. Zuberbier, T., et al., *Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Allergy, 2009.

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESo ETHIKKOMMISS

S. 01/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

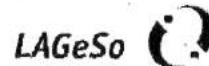
CYTONET HANNOVER

S. 01

Landesamt für Gesundheit und Soziales Ethik-Kommission des Landes Berlin

1

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Postfach 310028, 10639 Berlin (Postanschrift)



KKS Charité
Herrn Dr. Behrens
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Geschäftszeichen (bitte immer angeben)
ZS EK 14 133/10

Dienstgebäude:
Fehrbelliner Platz 1
10707 Berlin

Bearbeiter/in:
Frau Golz
Zimmer: 4086

Telefon: 030 9(0)229 - 1229

Telefax: 030 9(0)28 - 3383

E-Mailadresse: nicole.golz@lageso.berlin.de

(nicht für Dokumente mit elektronischer Signatur)

Datum: 18.05.2010

vorab per Fax: 450 553 937

Nachrichtlich an:

- Bundesinstitut f. Arzneimittel u. Medizinprodukte

Klinische Prüfung eines Arzneimittels: Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung, § 42 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG), § 7 Abs. 1 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen (GCP-V).

Antrag vom:	09.04.2010
Eingang Antrag:	13.04.2010
Sponsor:	Charité - Universitätsmedizin Berlin
Bevollmächtigter Vertreter des Sponsors:	KKS Charité
Leiter der klinischen Prüfung:	Prof. Dr. Maurer, Berlin
Federführende Ethik-Kommission:	Ethik-Kommission des Landes Berlin
EudraCT-Nummer:	2010-019344-39
Prüfplancode:	BUCUM

Titel der klinischen Prüfung: Doppelblinde, cross-over, Placebo-kontrollierte Studie zur Feststellung der Wirksamkeit, Mechanismen und Therapiesicherheit von Belastin 20mg, 40mg und 80mg in erworbener Kälteurtikaria (KU)

Verkehrsverbindungen:
U3 Fehrbelliner Platz
U7 Fehrbelliner Platz
Fahrrad vorhanden
Bus 101, 104, 115.

Sprechzeiten
nach telefonischer
Vereinbarung

Zahlungen bitte
bargekauft an die
Landeshauptkasse
Klosterstr. 59
10179 Berlin

Geldinstitut
Postbank Berlin
Berliner Bank AG
Landesbank Berlin
Deutsche
Bundesbank
Filiale Berlin

Kontonummer
58100
9 919 280 800
0990 007 800
10 001 520

Bankleitzahl
100 100 10
100 200 00
100 500 00
100 000 00

Haltestelle
Fehrbelliner Platz
Internetadresse: <http://www.lageso.berlin.de>

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESD ETHIKKOMMISS

S. 02/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

CYTONET HANNOVER

S. 02

- 2 -

EudraCT-Nummer: 2010-019344-39

Sehr geehrter Herr Dr. Behrens,

der Ausschuss 5 der Ethik-Kommission des Landes Berlin hat über das o.g. Vorhaben in seiner am 12.05.2010 durchgeführten Sitzung beraten und erlässt folgende

Bewertungsentscheidung

1. Die vorbezeichnete klinische Prüfung wird mit den unter Ziffer 2 genannten Bedingungen zustimmend bewertet.
2. Bedingungen:

Prüfplan

- Abschnitt 7.2 Ethical conduct of the study: Gem. Art. 3 der Richtlinie 2005/28/EG werden klinische Prüfungen von Arzneimitteln in der EU nach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996 durchgeführt.
- Abschnitt 12.2 Withdrawal criteria und Abschnitt 12.4 Premature termination of the study: Es fehlen medizinisch messbare Parameter, die zum Abbruch der klinischen Prüfung im Einzelfall führen, vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG.
- IMPD, Tab. S. 186: Bereits 40 mg Bilastine führen bei 10 % der Patienten zu ZNS-Symptomen; damit ist die diesbezügliche Darstellung auf S. 19 und S. 20 des Prüfplans und ebenso auf S. 5 der Patienteninformation falsch und zu korrigieren, vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG.
- IMPD, S. 190, letzter Satz: Eine Dosis > 20 mg führt zu keiner Zunahme der Wirksamkeit. Das Rationale für die Prüfung von 40 mg und 80 mg ist angesichts dieser Feststellung zu rechtfertigen, die Erfolgserwartung an das Studienvorhaben plausibel darzulegen, vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG.
- Prüfplan, S. 27, Exclusion criteria, 6. Spiegelstrich: Gemeint ist sicher eine QTc > 450 ms, zumindest müsste das Ausschlusskriterium so lauten, vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG.

Patienteninformation

Folgende Aspekte fehlen oder wurden unrichtig dargestellt und sind zu ergänzen bzw. zu korrigieren:

- Die Mikrodialyse muss hinsichtlich Vorgehen, Risiken und Belastungen deutlich erklärt werden, vgl. § 40 Abs. 1 S. 1 AMG i.V.m. Abschn. 4.8.10 g) ICH-GCP.
- Das Cross-over-Verfahren wird nicht klar genug beschrieben, vgl. § 40 Abs. 2 S. 1 AMG.

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESO ETHIKKOMMISS

S. 03/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

CYTONET HANNOVER

S. 03

- 3 -

Eudract-Nummer: 2010-018344-39

- S. 6: Die beschriebenen Wechselwirkungen des Prüfpräparats mit Alkohol sind zu erläutern, sie sind in der dargestellten Form (Veränderung des Metabolismus) nicht nachvollziehbar. Auf eine mögliche gegenseitige verstärkte Sedierung ist hinzuweisen, vgl. § 40 Abs. 2 S. 1 AMG..

Einwilligungserklärung

- Es fehlt die ausdrückliche Einwilligung in die Erhebung personenbezogener Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3c) AMG.
- Da die Einwilligung zum Probenumgang auch den Datenschutz betrifft, ist diese insgesamt optisch hervorzuheben oder in die Einwilligung zur Datenverarbeitung zu integrieren, vgl. § 4a Abs. 1 S. 4 BDSG.

Versicherungsbestätigung

- Aus der Versicherungsbestätigung v. 25.03.2010 geht nicht hervor, was geschieht, wenn die Ethik-Kommission die zustimmende Bewertung zurücknimmt oder widerruft, vgl. § 42a Abs. 4a AMG.

Mit der o.g. Studie darf erst begonnen werden, wenn die vorstehenden Bedingungen eingetreten sind. Es wird dringend empfohlen, vorab hierzu eine schriftliche Stellungnahme der Ethik-Kommission einzuholen.

3. Die zustimmende Bewertung erstreckt sich auf die nachstehend aufgeführten Prüfer und Prüfstelle.

Prof. Dr. med. Marcus Maurer (HP) (siehe Anmerkung) Dr. med. Martin Metz Dr. med. Karsten Weller Dr. Elena Ardelean Dr. Karoline Krause Dr. Frank Siebenhaar	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin
--	--

Der Lebenslauf/Qualifikationsnachweis wurde von Prof. Dr. med. Marcus Maurer nicht unterschrieben, wir bitten diesen unterschrieben nachzureichen.

4. Es werden nachstehende Hinweise erteilt:

Patienteninformation

- Der Zulassungstatus von Bilastine ist den Patienten mitzuteilen.
- S. 5: Die Nennung der unerwünschten Wirkungen mit 2 Nachkommastellen ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.
- Fachbegriffe, z.B. Antihistaminikum, Quaddel, sind laienverständlich auszudrücken

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESO ETHIKKOMMISS

S. 04/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

CYTONET HANNOVER

S. 04

- 4 -

EudraCT-Nummer: 2010-019344-39

Prüfplan/Synopse

- Astemizol ist in Europa und den USA nicht zugelassen und kann daher aus der Liste der verbotenen Arzneimittel eliminiert werden. Fraglich ist auch, ob nur Doxepin oder auch andere trizyklische Antidepressiva abgesetzt werden müssen.

Gründe

I.

Sachverhalt

Es handelt sich um eine klinische Prüfung der Phase I mit einwilligungsfähigen volljährigen Gesunden.

II.

Rechtliche Bewertung

Dem Antrag war stattzugeben und die klinische Prüfung zustimmend zu bewerten. Es wird festgestellt, dass Versagungsgründe gemäß § 42 Abs. 1 Satz 7 AMG nicht vorliegen, sofern die vorstehenden Bedingungen eintreten. Die Zulässigkeit der Bedingung ergibt sich aus § 1 Abs. 1 des Gesetzes über das Verfahren der Berliner Verwaltung in Verbindung mit § 36 Abs. 1 des Verwaltungsverfahrensgesetzes. Die Bedingung ist gegenüber einer Versagung das mildere Mittel. Sie soll sicherstellen, dass die gesetzlichen Voraussetzungen einer zustimmenden Bewertung erfüllt werden.

Unter Berücksichtigung der vorstehenden Bedingungen sind folgende Gründe für die zustimmende Bewertung maßgebend:

- Die Unterlagen und Angaben sind gem. § 7 Abs. 2 und 3 GCP-V vollständig eingereicht worden, vgl. § 42 Abs. 1 Nr. 1 AMG.
- Die Unterlagen einschließlich des Prüfplans, der Prüferinformation und der Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer entsprechen dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Insbesondere ist die klinische Prüfung geeignet, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels, einschließlich der Unterschiede zwischen Männern und Frauen, zu erbringen, vgl. § 42 Abs. 1 Nr. 2 AMG.

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESO ETHIKKOMMISS

S. 05/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

CYTONET HANNOVER

S. 05

- 5 -

EudraCT-Nummer: 2010-019344-39

- Die vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung sind gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person), und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 2 AMG.
- Die betroffenen Personen sind volljährig und in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 3 a) AMG.
- Die betroffenen Personen werden nach § 40 Abs. 2 S. 1 AMG aufgeklärt und willigen schriftlich ein, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 3b) AMG.
- Die betroffenen Personen werden nach § 40 Abs. 2a S. 1 und 2 AMG informiert und willigen schriftlich ein; die Einwilligung bezieht sich ausdrücklich auch auf die Erhebung und Verarbeitung von Angaben über die Gesundheit, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 3 c) AMG.
- Es werden keine auf behördliche oder gerichtliche Anordnung in einer Anstalt untergebrachten Personen in die klinische Prüfung einbezogen, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 4 AMG.
- Die klinische Prüfung soll in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt werden und die Leitung wird von einem Prüfer, Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung wahrgenommen, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG.
- Eine dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung wurde durchgeführt, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 6 AMG.
- Jeder Prüfer wird durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über deren Ergebnisse und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. § 40 Abs. 1 Nr. 7 AMG.
- Es liegt eine Versicherung der Studienteilnehmer mit einem angemessenem Umfang vor, §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 8, Abs. 3 AMG.
- Für die medizinische Versorgung der betroffenen Person ist ein Arzt verantwortlich, vgl. §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 40 Abs. 1 Nr. 9 AMG.
- Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels ist nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt, um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 41 Abs. 1 Nr. 1 AMG
- und

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESO ETHIKKOMMISS

S. 05/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

CYTONET HANNOVER

S. 06

- 6 -

EudraCT-Nummer: 2010-019344-39

- Die klinische Prüfung ist für die Gruppe der Patienten, die unter derselben Krankheit leiden, wie diese Person, mit einem direkten Nutzen verbunden, §§ 42 Abs. 1 Nr. 3 i.V.m. 41 Abs. 1 Nr. 2 AMG

Hinweise / Besondere Pflichten

Der Sponsor, der Prüfer und alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34) einzuhalten.

Auf die in §§ 12, 13 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 09.06.2004 (BGBl. 2004, Teil I, S. 2081, 2088) niedergelegten Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten wird hingewiesen.

Die Ethik-Kommission des Landes Berlin bittet um die vierteljährliche Vorlage einer Liste aller während der o.g. klinischen Prüfung gemeldeten Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, beginnend ab dem Zeitpunkt des Beginns der o.g. klinischen Prüfung in Deutschland.

Die Verpflichtungen des Sponsors zur Vorlage von Einzelmittellungen gem. § 13 Abs. 2 bis 4 GCP-V und eines jährlichen Sicherheitsberichts gem. § 13 Abs. 6 GCP-V bleiben hiervon unberührt.

Die Ethik-Kommission behält sich vor, die vorstehende zustimmende Bewertung des o.g. Antrags zum Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer ganz oder teilweise mit Wirkung für die Zukunft zu widerrufen, wenn sie auf Grund nachträglich eingetretener Tatsachen berechtigt wäre, die zustimmende Bewertung zu versagen.

Die Ethik-Kommission des Landes Berlin vertritt die Auffassung, dass die Verarbeitung der Initialen und/oder des vollständigen Geburtsdatums eines Prüfungsteilnehmers mangels „Ersetzung der Identifizierenden Angaben“ keine Pseudonymisierung der Gesundheitsdaten i.S.d. § 40 Abs. 2a S. 2 Nr. 1 b)-d) AMG i.V.m. § 3 Abs. 6a Bundesdatenschutz (BGDS) darstellt und daher unbefugt i.S.d. § 43 Abs. 2 Nr. 1, ggf. i.V.m. § 44 Abs. 1 BDSG ist.

Die Festsetzung und Erhebung der Gebühren erfolgt durch gesonderten Bescheid.

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESO ETHIKKOMMISS

S. 07/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

CYTONET HANNOVER

S. 07

- 7 -

EudraCT-Nummer: 2010-019344-39

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid ist die Klage vor dem Verwaltungsgericht zulässig. Die Klage ist innerhalb eines Monats nach Zugang dieses Bescheides bei dem Verwaltungsgericht Berlin, Kirchstr. 7, 10557 Berlin (Tiergarten), schriftlich oder zur Niederschrift bei dem Urkundsbeamten der Geschäftsstelle oder in elektronischer Form mit einer qualifizierten Signatur im Sinne des Signaturgesetzes versehen (vgl. hierzu www.berlin.de/erv) einzulegen; der Klageschrift soll eine Abschrift beigelegt werden. Die Klage ist gegen das Land Berlin, vertreten durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin, zu richten. Es wird darauf hingewiesen, dass bei schriftlicher Klageeinlegung die Klagfrist nur dann gewahrt ist, wenn die Klage innerhalb dieser Frist bei dem Verwaltungsgericht eingegangen ist.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Hildebrandt

Vorsitzender des Ausschusses 5
der Ethik-Kommission des Landes Berlin

19/05/2010 12:58 +49-30-902291094

LAGESO ETHIKKOMMISS

S. 08/08

19/05/2010 11:53 +49--55474310

CYTONET HANNOVER

S. 08

- 8 -

EudraCT-Nummer: 2010-019344-39

An der Beschlussfassung waren folgende Mitglieder beteiligt:

Facharzt Vorsitzender	Prof. Dr. Martin Hildebrandt
Pharmazeut Stellvertretender Vorsitzender	Dr. Benno Rießelmann
Facharzt	Dr. Alfred Pauls
Facharzt für Pharmakologie	Dr. med. Christian Steffen
Volljurist	Prof. Dr. Christian Pestalozza
Biometriker	Prof. Dr. rer. nat. Joachim Röhmel
Laie	Jenny Wernecke
Laie	Dr. Kai Lindemann

Bewertete Unterlagen:

eingereicht mit Schreiben vom: 09.04.2010 und 14.04.2010

- 1) EudraCT Bestätigungsschreiben
- 2) Prüfplan (Version vom 25.03.2010)
- 3) Patienteninformation (Version 1 vom 25.03.2010)
- 4) Einwilligungserklärung (Version 1 vom 25.03.2010)
- 5) Unterlagen zum Prüfpräparat (IMP)
- 6) Versicherungsnachweis und -bedingungen
- 7) Zusammenfassung des Prüfplans in deutscher Sprache (Synopse)
- 8) Qualifikationsnachweise (Qualifikation des Prüfzentrums und der Prüfer)
- 9) Ethikantrag (Modul 2)
- 10) Genehmigungsantrag (Modul 1)

05/08/2010 12:01 +49-30-902291094

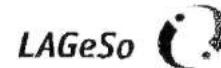
LAGESo ETHIKKOMMISS

S. 01/02

Landesamt für Gesundheit und Soziales
Ethik-Kommission des Landes Berlin



Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Postfach 310929, 10639 Berlin (Postanschrift)



KKS Charité
Herrn Dr. Behrens
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

vorab per Fax: 450 553 937

Geschäftszeichen (bitte immer angeben)
ZS EK 14 133/10
Dienstgebäude:
Fehrbelliner Platz 1
10707 Berlin
Bearbeiter/in:
Frau Golz
Zimmer:4065
Telefon: 030 9(0)229 - 1229
Telefax: 030 9(0)28 - 3383
E-Mailadresse: nicole.golz@lageso.berlin.de
(nicht für Dokumente mit elektronischer Signatur)
Datum: 04.08.2010

Nachrichtlich an:
- **Bundesinstitut f. Arzneimittel u. Medizinprodukte**

Klinische Prüfung eines Arzneimittels: Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung, § 42 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG), § 7 Abs. 1 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen (GCP-V).

Antrag vom: 09.04.2010
Eingang Antrag: 13.04.2010
Sponsor: Charité - Universitätsmedizin Berlin
Bevollmächtigter Vertreter des Sponsors: KKS Charité
Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. Maurer, Berlin
Federführende Ethik-Kommission: Ethik-Kommission des Landes Berlin
EudraCT-Nummer: 2010-019344-39
Prüfplancode: BUCUM
Titel der klinischen Prüfung: Doppelblinde, cross-over, Placebo-kontrollierte Studie zur Feststellung der Wirksamkeit, Mechanismen und Therapiesicherheit von Belastin 20mg, 40mg und 80mg in erworbener Kälteurtikaria (KU)

Verkehrsverbindungen: U3 Fehrbelliner Platz U7 Fehrbelliner Platz Fahrstuhl vorhanden Bus 101, 104, 115,	Sprechzeiten nach telefonischer Vereinbarung	Zahlungen bitte bargeldlos an die Landeshauptkasse Klosterstr. 59 10179 Berlin	Geldinstitut Postbank Berlin Berliner Bank AG Landesbank Berlin Deutsche Bundesbank Filiale Berlin	Kontonummer 58100 9 919 260 800 0990 007 600 10 001 520	Bankleitzahl 100 100 10 100 200 00 100 500 00 100 000 00
--	--	--	--	---	--

Haltestelle
Fehrbelliner Platz
Internetadresse: <http://www.lageso.berlin.de>

- 2 -

Sehr geehrter Herr Dr. Behrens,

hiermit bestätige ich den Eingang Ihres Schreibens vom 21.07.10, eingegangen am 21.07.10, mit dem Sie nachfolgend genannte Unterlagen eingereicht haben:

aktualisierter Prüfplan (vom 15.07.2010)
aktualisierte Synopse (vom 15.07.2010)
Patienteninformation (vom 15.07.2010)
Einwilligungserklärung (vom 15.07.2010)
allgemeine Versicherungsbedingungen

Die mit der zustimmenden Bewertung vom 18.05.2010 verbundenen Bedingungen sind damit eingetreten.

Ich danke für die Berücksichtigung der erteilten Hinweise.

Ich bitte Sie um Mitteilung des kalendermäßigen Beginns der o.g. klinischen Prüfung in Deutschland.

Für die Durchführung des o.g. Vorhabens wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rießelmann

stellv. Vorsitzender des Ausschusses 5
der Ethik-Kommission des Landes Berlin

14/12/2010 13:40

+49-30-902291094

LAGESo ETHIKKOMMISS

S. 01/04

Landesamt für Gesundheit und Soziales
Ethik-Kommission des Landes Berlin

1

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Postfach 310929, 10639 Berlin (Postanschrift)

KKS Charité - Universitätsmedizin Berlin
Dr. Behrens
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Fax-Nr.: 4505 53 937



Geschäftszeichen (bitte immer angeben)
10/0133 - ZS EK 14

Dienstgebäude:
Fehrbelliner Platz 1, 10707 Berlin

Bearbeiterin:
Nicole Kormann
Zimmer 4086
Telefon: 030/90229-1229

Telefax: 030/9028-3383

E-Mailadresse:
nicole.kormann@lageso-berlin.de
(nicht nur Dokumente mit elektronischer Signatur)

Datum: 13.12.2010

Klinische Prüfung eines Arzneimittels Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung, § 42 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG), § 7 Abs. 1 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen (GCP-V).

Nachträgliche Änderung i.S.d. § 10 Abs. 1 GCP-V

Amendment #2

Antrag vom:	25.11.2010
Eingang am:	29.11.2010
Sponsor:	Charité - Universitätsmedizin Berlin
Gesetzlicher Vertreter des Sponsors in der EU	
Bevollmächtigter Vertreter des Sponsors:	KKS Charité
Leiter der klinischen Prüfung:	Prof. Dr. Maurer, Berlin
EudraCT-Nummer:	2010-019344-39
Prüfplancode:	BUCUM
Titel der klinischen Prüfung:	Doppelblinde, cross-over, Placebo-kontrollierte Studie zur Feststellung der Wirksamkeit, Mechanismen und Therapiesicherheit von Belastin 20mg, 40mg und 80mg in erworbener Kälteurtikaria (KU)

Nachrichtlich an:
Bundesinstitut f. Arzneimittel u. Medizinprodukte

Verkehrsverbindungen:	Sprechzeiten	Zahlungen bitte	Geldinstitut	Kontonummer	Bankleitzahl
U3 Fehrbelliner Platz	nach telefonischer	bargeleht an die	Postbank Berlin	58100	100 100 10
U7 Fehrbelliner Platz	Vereinbarung	Landeshauptkasse	Berliner Bank AG	9 919 260 800	100 200 00
Fahrrad vorhanden		Klosterstr. 59	Landesbank Berlin	0980 007 600	100 500 00
Bus 101, 104, 115		10179 Berlin	Deutsche	10 001 520	100 000 00
Haltestelle			Bundesbank		
Fahrbelliner Platz			Filiale Berlin		
Internetadresse: http://www.lageso-berlin.de					

S d

8474 >>

2010-12-14 02:28 HILDEBRANDT

- 2 -

Sehr geehrter Herr Dr. Behrens,

der Ausschuss 5 der Ethik-Kommission des Landes Berlin hat über den Antrag auf nachträgliche Änderung in seiner am durchgeführten Sitzung beraten und erlässt folgende

Bewertungsentscheidung

Die beantragte nachträgliche Änderung der vorbezeichneten klinischen Prüfung wird zustimmend bewertet.

Gründe

I. Rechtliche Bewertung

Dem Antrag war stattzugeben und die nachträgliche Änderung der o.g. klinischen Prüfung zustimmend zu bewerten. Es wird festgestellt, dass Versagungsgründe gemäß § 42 Abs. 1 Satz 7 AMG nicht vorliegen.

Die Sachentscheidung beruht auf §§ 40-42 AMG.

Hinweise / Besondere Pflichten

Der Sponsor, der Prüfer und alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34) einzuhalten.

Auf die in §§ 12, 13 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 09.08.2004 (BGBl. 2004, Teil I, S. 2081, 2086) niedergelegten Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten wird hingewiesen.

Die Ethik-Kommission des Landes Berlin bittet um die vierteljährliche Vorlage einer Liste aller während der o.g. klinischen Prüfung gemeldeten Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, beginnend ab dem Zeitpunkt des Beginns der o.g. klinischen Prüfung in Deutschland.

Die Verpflichtungen des Sponsors zur Vorlage von Einzelmitteilungen gem. § 13 Abs. 2 bis 4 GCP-V und eines jährlichen Sicherheitsberichts gem. § 13 Abs. 6 GCP-V bleiben hiervon unberührt.

Die Ethik-Kommission behält sich vor, die vorstehende zustimmende Bewertung des o.g. Antrags zum Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer ganz oder teilweise mit Wirkung für die Zukunft zu widerrufen, wenn sie auf Grund nachträglich eingetretener Tatsachen berechtigt wäre, die zustimmende Bewertung zu versagen.

Die Ethik-Kommission des Landes Berlin vertritt die Auffassung, dass die Verarbeitung der Initialen und/oder des vollständigen Geburtsdatums eines Prüfungsteilnehmers mangels „Ersetzung der identifizierenden Angaben“ keine Pseudonymisierung der Gesundheitsdaten i.S.d. § 40 Abs. 2a S. 2 Nr. 1 b)-d) AMG i.V.m. § 3 Abs. 6a Bundesdatenschutz (BGDS) darstellt und daher unbefugt i.S.d. § 43 Abs. 2 Nr. 1, ggf. i.V.m. § 44 Abs. 1 BDSG ist.

Die Festsetzung und Erhebung der Gebühren erfolgt durch gesonderten Bescheid.

14/12/2010 13:40 +49-30-902291094

LAGESO ETHIKKOMMISS

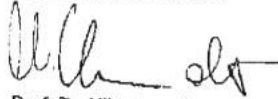
S. 03/04

- 3 -

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid ist die Klage vor dem Verwaltungsgericht zulässig. Die Klage ist innerhalb eines Monats nach Zugang dieses Bescheides bei dem Verwaltungsgericht Berlin, Kirchstr. 7, 10557 Berlin (Tiergarten), schriftlich oder zur Niederschrift bei dem Urkundsbeamten der Geschäftsstelle oder in elektronischer Form mit einer qualifizierten Signatur im Sinne des Signaturgesetzes versehen (vgl. hierzu www.berlin.de/erv) einzulegen; der Klageschrift soll eine Abschrift beigelegt werden. Die Klage ist gegen das Land Berlin, vertreten durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin, zu richten. Es wird darauf hingewiesen, dass bei schriftlicher Klageeinlegung die Klagfrist nur dann gewahrt ist, wenn die Klage innerhalb dieser Frist bei dem Verwaltungsgericht eingegangen ist.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Hildebrandt
Vorsitzender des Ausschusses 5
der Ethik-Kommission des Landes Berlin

p 7

>> 7278

2010-12-14 02:28 HILDEBRANDT

- 4 -

Bewertete Unterlagen:

Amendmentformblatt

aktualisiertes Protokoll (Version : 18.11.2010)

aktualisierte Teilnehmerinformation (Version 18.11.2010)

An der Beschlussfassung waren folgende Mitglieder beteiligt:

Facharzt
Vorsitzender

Prof. Dr. Martin Hildebrandt

Pharmazeut
Stellvertretender Vorsitzender

Dr. Benno Rießelmann

Facharzt

Dr. Alfred Pauls

Facharzt für Pharmakologie

Dr. med. Christian Steffen

Volljurist

Prof. Dr. Christian Pestalozza

Biometriker

Prof. Dr. rer. nat. Joachim Röhmel

Laiin

Jenny Wernecke

Laiie

Dr. Kai Lindemann

09-AUG-2010 11:17

BfArM FG 61

+49 228 207 4355 S.01



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Koordinierungszentrum für
Klinische Studien - KKS Charité
Herrn Dr. Uwe Behrens
Augustenburger Platz 1,
Campusadresse: Ostring 1
13353 Berlin

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Nachrichtlich:
Landesbehörde
Berlin
Ethikkommission Landesamt für Gesundheit
und Soziales, Berlin

per Fax: 030/ 450 553 937
Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

09.04.2010
03.05.2010
27.07.2010

61-3910-4036238

4318 09. Aug. 2010

Betr.: Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung § 42 Abs. 2 AMG,
Inhaltliche Prüfung der Antragsunterlagen gemäß § 9 Abs. 1 GCP-V

Eingangsdatum BfArM	:	14.04.2010
Mängelschreiben	:	21.04.2010
Eingang nach Formalprüfung	:	04.05.2010
Eingang nach Bescheid	:	29.07.2010
EudraCT-Nummer	:	2010-019344-39
Vorlage-Nummer	:	4036238
Sponsor	:	Charite Universitätsmedizin Berlin
Legal representative Sponsor	:	./.
Prüfplancode des Sponsors	:	BUCUM1
Protokollversion	:	Version 1.0 vom 25.03.2010, 30.04.2010, 15.07.2010

IMP Nummer	PR01	:	Bilastin (F-96221-BM1), 20 mg, Tablette
IMP Nummer	PL01	:	Placebo zu PR1, Tablette

Titel der klinischen Prüfung :
Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy,
mechanisms and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact
urticaria (CCU) Compound: Bilastine

Leiter/in der klinischen Prüfung gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG:
Prof. Dr. Marcus Maurer, Berlin

Bescheid

Nach Durchsicht der bei uns am 29.07.2010 eingegangenen von Ihnen nachgereichten Unterlagen wurden alle in unserem Bescheid vom 27.05.2010 benannten Gründe für den Einspruch gegenstandslos (betrifft nur die seitens des BfArM gewünschten und im Prüfplan eingearbeiteten Änderungen). Die Durchführung der oben genannten klinischen Prüfung ist genehmigt.

Rechtsbehelfsbelehrung: Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

09-AUG-2010 11:17

BFARM FG 61

+49 228 207 4355 S.02

- 2 -

Die Unterlagen werden unter der o. g. Vorlagenummer verwahrt. Bitte geben Sie die Vorlage-Nr. und den Code des Prüfplans stets im weiteren Schriftverkehr zur o.g. klinischen Prüfung an und verwenden Sie als Postanschrift:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachregistratur „Klinische Prüfungen“
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn
Tel. +49 (0)228-207-4318, Fax +49 (0)228-207-5207

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag



Dr. Kerstin v. Mallinckrodt-Pape

Anlage mit Hinweis

- 3 -

09-AUG-2010 11:17

BFARM FG 61

+49 228 207 4355

S.03

- 3 -

**Betr.: Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung § 42 Abs. 2 AMG,
Inhaltliche Prüfung der Antragsunterlagen gemäß § 9 Abs. 1 GCP-V**

Eingangsdatum BfArM	:	14.04.2010
Mängelschreiben	:	21.04.2010
Eingang Nachlieferung	:	04.05.2010
EudraCT-Nummer	:	2010-019344-39
Vorlage-Nummer	:	4036238
Sponsor	:	Charite Universitätsmedizin Berlin
Legal representative Sponsor	:	./.
Prüfplancode des Sponsors	:	BUCUM1
Protokollversion	:	Version 1.0 vom 25.03.2010, 30.04.2010, 15.07.2010

IMP Nummer	PR01	:	Bilastin (F-96221-BM1), 20 mg, Tablette
IMP Nummer	PL01	:	Placebo zu PR1, Tablette

Titel der klinischen Prüfung :
Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy,
mechanisms and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact
urticaria (CCU) Compound: Bilastine

Leiter der klinischen Prüfung gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG:
Prof. Dr. Marcus Maurer, Berlin

Hinweis bezüglich der Überprüfung der Unterlagen zur klinischen Dokumentation:
Im Rahmen der Ausräumung der im Bescheid 1 erhobenen Mängel wurden weitere
Änderungen im Prüfplan vorgenommen. Wir weisen darauf hin, dass Änderungen des
Prüfplans, die über die Ausräumung erhobener Mängel im Bescheid 1 der
Bundesaufsichtsbehörde hinausgehen als substantielles Amendment nach Abschluss des
Genehmigungsverfahrens zu beantragen sind.

GESAMTSEITEN 03

07-DEZ-2010 10:44

BFARM FG 61

+49 228 207 4355

S.01

Klinische Prüfung



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Koordinierungszentrum für
Klinische Studien - KKS Charité
Herrn Dr. Uwe Behrens
Augustenburger Platz 1,
Campusadresse: Ostring 1
13353 Berlin

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-4318
(0228) 99307-4318
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
e-mail: klinpruefung@bfarm.de

Nachrichtlich:
Landesbehörde
Berlin
Ethikkommission Landesamt für Gesundheit
und Soziales, Berlin

per Fax: 030/ 450 553 937
Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

25.11.2010

61-3910-4036238

4318

- 7. Dez. 2010

Betr.: Genehmigung nachträglicher Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V

Eingang Änderungsantrag	:	29.11.2010
EudraCT-Nummer	:	2010-019344-39
Vorlage-Nummer	:	4036238
Sponsor	:	Charite Universitätsmedizin Berlin
Legal representative Sponsor	:	J.
Prüfplancode des Sponsors	:	BUCUM1
IMP Nummer PR01	:	Bilastin (F-96221-BM1), 20 mg, Tablette
IMP Nummer PL01	:	Placebo zu PR1, Tablette

Titel der klinischen Prüfung :
Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU) Compound: Bilastine

Leiter/in der klinischen Prüfung gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG:
Prof. Dr. Marcus Maurer, Berlin

Bescheid

Gegen die beantragten genehmigungspflichtigen Änderungen (*Aktualisierung Prüfplan (Vers. v. 18.11.2010)*) der o. g. klinischen Prüfung werden keine Einwände erhoben. Die Änderungen sind genehmigt.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Die Unterlagen werden unter der o. g. Vorlagennummer verwahrt. Bitte geben Sie die Vorlage-Nr. und den Code des Prüfplans stets im weiteren Schriftverkehr zur o.g. klinischen Prüfung an und verwenden Sie als Postanschrift:



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

07-DEZ-2010 10:45

BFARM FG 61

+49 228 207 4355

S.02

- 2 -

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Fachregistratur „Klinische Prüfungen“
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Tel. +49 (0)228-207-4318, Fax +49 (0)228-207-5207

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag


Dr. Thomas Fischer

GESAMTSEITEN 02

13.1.2 Sample of the case report form

Case Report Form

Doppelblinde, cross-over, placebo-kontrollierte Studie zur
Feststellung der Wirksamkeit, Mechanismen und
Therapiesicherheit von Bilastin 20mg, 40mg und 80mg bei
Patienten mit erworbener Kälteurtikaria

Screeningnummer (SN) II

Randomnummer (RN) II



URTIKARIA-SPRECHSTUNDE



ALLERGIE CENTRUM CHARITÉ

Visit 1 (Screening)

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN II

Patientendaten:

Geburtsdatum:

II.III

Monat Jahr

Geschlecht:

☐ m

☐ w

Einverständnis des Patienten: ☐ Tag des Screenings

oder II.II.III

Tag Monat Jahr

Urtikariaanamnese:

Anamnese Kälteurtikaria:

☐ Patient wurde KU im Haus diagnostiziert

☐ Patient wurde KU ausserhalb diagnostiziert

☐ anamnestisch KU

andere Urtikariaformen:

☐ chronische Urtikaria

☐ cholinergische Urtikaria

☐ Urticaria factitia

☐ andere Urtikaria, nämlich _____

Falls keine Vorbefunde einer Kälteprovokation vorliegen, bitte den Kälteprovokationstest durchführen:

Kälteprovokationstest

Kälteprovokation mit 4°C für 5 min.

Hautstatus zum Zeitpunkt +10 Minuten nach Kälteprovokation:

Quaddeln:

☐ ja

☐ nein

wenn ja Aussehen

☐ konfluierend

☐ nicht konfluierend

Größe

Erythem

Quaddel

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

□□□

□□□

□□□

□□□

Juckreiz:

☐ ja

☐ nein

wenn ja Stärke

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Brennen:

☐ ja

☐ nein

wenn ja Stärke

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Visit 1 (Screening)

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN II

Allgemeine Anamnese

1. Erkrankungen der Sinnesorgane: ☐ nein ☐ ja, _____
2. Erkrankungen des Nervensystems: ☐ nein ☐ ja, _____
3. Kardiovaskuläre Erkrankungen: ☐ nein ☐ ja, _____
4. Atemwegserkrankungen: ☐ nein ☐ ja, _____
5. Gastrointestinale Erkrankungen: ☐ nein ☐ ja, _____
6. Endokrine Erkrankungen: ☐ nein ☐ ja, _____
7. Erkrankungen d. Urogenitalsyst. ☐ nein ☐ ja, _____
8. Muskuloskeletale Erkrankungen: ☐ nein ☐ ja, _____
9. Allergien: ☐ nein ☐ ja, _____
10. Hämatologische Erkrankungen: ☐ nein ☐ ja, _____
11. Hauterkrankungen außer Urtikaria ☐ nein ☐ ja, _____
12. Psychiatrische Erkrankungen: ☐ nein ☐ ja, _____
13. Andere: ☐ nein ☐ ja, _____

Medikamentenanamnese

Nimmt der Patient zur
Zeit Medikamente ein?

☐ nein,
wenn ja, bitte dokumentieren:

Medikament	Dosierung z.B. 1-0-1	Einnahme seit	Indikation

Visit 1 (Screening)

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN II

Körperliche Untersuchung und Blutentnahme

- | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|---|
| 1. Cor | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 2. Pulmo | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 3. Abdomen | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 4. Neurologie | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 5. Haut | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 6. Muskel- und Skelettsystem | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 7. Lymphknoten | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |

Blutdruck: III/III mmHg
systolisch diastolisch

Größe: III cm

Puls: III/min

Gewicht: III kg

EKG, Blutentnahme ggf Urinuntersuchung:

Es wird bestimmt: AP, ALT, AST, GGT, Na, K, Cl, Ca, Krea, BB + Diff BB

Bei Frauen: Urin auf beta-HCG

Original (mit allen Durchschlägen) der Laborwerte in der Patientenakte archivieren. Kopie hier abheften.

Datum Untersuchung/ BE: ☐ Tag des Screenings

oder II.II.III

Tag Monat Jahr

Visit 1 (Screening)

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN II

Einschlußkriterien

- | | | |
|--|---------------------------------------|---|
| + Leidet der Patient unter einer Kälteurtikaria (> 6 Wochen bestehend)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| + Ist der Patient volljährig (> 18 Jahre)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| + Ist eine zuverlässige Kontrazeption gewährleistet? | <input type="checkbox"/> unzutreffend | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein |
| + Liegt das freiwillige schriftliche, datierte Einverständnis des Patienten vor? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Ausschlußkriterien

- | | | |
|---|---|-------------------------------|
| - Liegen andere schwere Erkrankungen (v.a. des Immunsystems) vor? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Könnten gastrointestinale Erkrankungen (häufige Diarrhöen, chirurgische Eingriffe) die Aufnahme des Medikamentes einschränken? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Sind schwere neurologische Erkrankungen (Epilepsie o.ä.) bekannt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Sind schwere cerebrovaskuläre Erkrankungen bekannt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Sind schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen), die eine medikamentöse Dauertherapie erfordern, bekannt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Sind Repolarisationsstörungen im EKG (QT-Zeit>450) nachweisbar? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Sind schwerwiegende Nierenerkrankungen bekannt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Sind schwerwiegende Lebererkrankungen bekannt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Sind unter Bilastin Nebenwirkungen aufgetreten? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Liegt eine Tumorerkrankung vor, die chemo- oder radio-therapeutischer Behandlung bedarf? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Wurden in den letzten 28 Tagen systemische Glukokortikoide bei Bedarf eingenommen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Wurde in den letzten 28 Tagen eine UV-Therapie (inkl. PUVA) durchgeführt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Wurden in den letzten 28 Tagen Immunmodulatoren oder -suppressiva eingenommen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Wurden in den letzten 14 Tagen Ketotifen oder Doxepin eingenommen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Wurde in den letzten 12 Wochen Astemizol eingenommen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Gibt es Hinweise auf Alkohol- oder Drogenmissbrauch? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Behördliche oder gerichtliche Unterbringung in einer Anstalt nach § 40 Abs. 1 Nr. 4 AMG? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Stilt die Patientin? | <input type="checkbox"/> unzutreffend <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Erst nach Vorliegen der Ergebnisse der BE beurteilbar:

- | | | |
|--|---|-------------------------------|
| - Finden sich im Labor Hinweise auf schwere Grunderkrankungen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Ist ein Leberenzym um mehr als das zweifache erhöht | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| - Ist die Patientin schwanger | <input type="checkbox"/> unzutreffend <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Visit 1 (Screening)

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN II

Der nächste Termin (Visit 2) wurde vereinbart für den
in 14 bis 28 Tagen

II.II.III

Tag Monat Jahr

um II.II Uhr

Datum, Unterschrift

II.II.III

Tag Monat Jahr

Unterschrift

Visit 2

Datum: II.II.IIII

Tag Monat Jahr

SN II

Individuelle Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Laborwerte wurden überprüft und die weitere Studienteilnahme ist möglich: ☐ ja ☐ nein

Allgemeine Anamnese

Sind seit dem Screeningvisit neue Erkrankungen aufgetreten oder hat sich eine zuvor bestehende Erkrankung (s. Screening) klinisch relevant verschlechtert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening ein unerwünschtes Ereignis erfahren?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening seine Begleitmedikation geändert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 33 dokumentieren.

Compliance

1) Der Patient möchte weiterhin an der Studie teilnehmen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

2) Der Patient hat seit dem Screening keine topischen oder systemischen Glukokortikoide verwendet

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

3) Der Patient hat seit dem Screening keine Antihistaminika bzw. Leukotrienantagonisten eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

4) Der Patient hat in den letzten 2 Wochen kein Ketotifen bzw. Doxepin eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

5) Der Patient hat in den letzten 4 Wochen keine Immunmodulatoren oder UV-Therapie bekommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Wenn alle Fragen zur Compliance mit „ja“ beantwortet wurden, können die Testungen stattfinden.

oder

Wenn die Fragen 2) und/oder 3) wegen der Einnahme einer Notfallmedikation mit „nein“ beantwortet wurden und die Studienmedikation nicht eingenommen wurde, kann ein neuer Termin für Visit 2 vereinbart werden.

☐ Termin bitte auf neuer Seite dokumentieren und hinter dieser abheften

oder

Die Studienteilnahme wird wegen nicht plangemäßer Medikamenteneinnahme und/oder mangelnder Compliance abgebrochen.

☐ Abbruch bitte auf Seite 32 dokumentieren

Visit 2

SN II

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

Mikrodialyse wird vor, während und nach den Kältemessungen durchgeführt!

Testung 1: Kälteprovokationstest

Kälteprovokation mit 4°C für 5 min.

Hautstatus zum Zeitpunkt +10 Minuten nach Kälteprovokation:

Quaddeln:

☐ ja

☐ nein

wenn ja **Aussehen**

☐ konfluierend

☐ nicht konfluierend

Größe

Erythem

Quaddel

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

III

III

III

III

Juckreiz:

☐ ja

☐ nein

wenn ja **Stärke**

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Brennen:

☐ ja

☐ nein

wenn ja **Stärke**

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Kälteurtikaria Testung:

☐ positiv

☐ negativ

Falls „negativ“:

Bitte Studie hier beenden und auf Seite 32 dokumentieren. Zur Weiterbehandlung einen Termin im ACC vereinbaren.

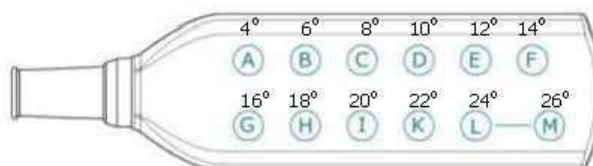
Visit 2

Datum: ./. /.
Tag Monat Jahr

SN //

Testung 2: Schwellentemperatur

Kälteprovokation für 5 min mit 4°C, 6°C, 8°C, 10°C, 12°C, 14°C, 16°C, 18°C, 20°C, 22°C, 24°C und 26°C durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Niedrigste Temperatur ohne Quaddel (NTOQ) // °C

Schwellentemperatur (A) // °C
Höchste Temperatur mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellentemperatur (B) // °C
Höchste Temperatur mit konfluierender Quaddel

☐ > 26°C

Wenn Schwellentemperatur >26°C weitere Kälteprovokation bis 32°C. Bitte Reaktion hier handschriftlich protokollieren:

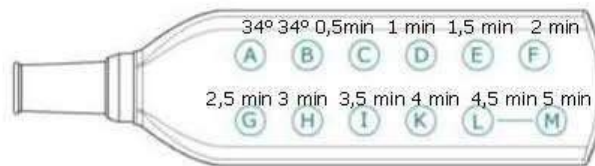
Visit 2

Datum: ./. /. ./.
Tag Monat Jahr

SN II

Testung 3: Schwellenzeit

Kälteprovokation mit 4°C für 0,5 min., 1 min., 1,5 min., 2 min., 2,5 min., 3 min., 3,5 min., 4 min., 4,5 min. und 5 min. durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Längste Zeit ohne Quaddel (LZOQ)

|| min.

|| sec.

Schwellenzeit (A)

|| min.

|| sec.

Kürzeste Zeit mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellenzeit (B)

|| min.

|| sec.

Kürzeste Zeit mit konfluierender Quaddel

Visit 2

Datum: II.II.IIII

Tag Monat Jahr

SN II

Dialysat wurde bis zur weiteren Analyse (ELISA) bei -80°C eingelagert:

☐ ja

☐ nein

Randomisierung

Zeigte der Patient eine positive Reaktion nach Kälteprovokation beim Visit 2?

☐ ja

☐ nein

Der Patient erhält die Randomisierungsnummer

II

Medikamentenausgabe

Die Studienmedikation wurde ausgehändigt und der Patient über die korrekte Einnahme aufgeklärt:

☐ ja

☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Der nächste Termin (Visit 3) wurde vereinbart für den
frühestens in 7 Tagen \pm 1 Tag

II.II.IIII

Tag Monat Jahr

um

II.II

Uhr

Datum, Unterschrift

II.II.IIII

Tag Monat Jahr

Unterschrift

Visit 3

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Allgemeine Anamnese

Sind seit dem Screeningvisit neue Erkrankungen aufgetreten oder hat sich eine zuvor bestehende Erkrankung (s. Screening) klinisch relevant verschlechtert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening ein unerwünschtes Ereignis erfahren?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening seine Begleitmedikation geändert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 33 dokumentieren.

Compliance

1) Der Patient möchte weiterhin an der Studie teilnehmen ☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

2) Der Patient hat seit dem Screening keine topischen oder systemischen Glukokortikoide verwendet ☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

3) Der Patient hat seit dem Screening keine Antihistaminika bzw. Leukotrienantagonisten eingenommen ☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

4) Der Patient hat in den letzten 2 Wochen kein Ketotifen bzw. Doxepin eingenommen ☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

5) Der Patient hat in den letzten 4 Wochen keine Immunmodulatoren oder UV-Therapie bekommen ☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Wenn alle Fragen zur Compliance mit „ja“ beantwortet wurden, können die Testungen stattfinden.

oder

Wenn die Fragen 2) und/oder 3) wegen der Einnahme einer Notfallmedikation mit „nein“ beantwortet wurden und die Studienmedikation nicht eingenommen wurde, kann ein neuer Termin für Visit 2 vereinbart werden.

☐ Termin bitte auf neuer Seite dokumentieren und hinter dieser abheften

oder

Die Studienteilnahme wird wegen nicht plangemäßer Medikamenteneinnahme und/oder mangelnder Compliance abgebrochen.

☐ Abbruch bitte auf Seite 32 dokumentieren

Visit 3

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Mikrodialyse wird vor, während und nach den Kältemessungen durchgeführt!

Testung 1: Kälteprovokationstest

Kälteprovokation mit 4°C für 5 min.

Hautstatus zum Zeitpunkt +10 Minuten nach Kälteprovokation:

Quaddeln:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
wenn ja Aussehen	<input type="checkbox"/> konfluierend	<input type="checkbox"/> nicht konfluierend		
Größe	Erythem	Quaddel		
	min. Ø [mm]	max. Ø [mm]	min. Ø [mm]	max. Ø [mm]
	□□□	□□□	□□□	□□□
Juckreiz:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
wenn ja Stärke	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> stark	
Brennen:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
wenn ja Stärke	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> stark	

Kälteurtikaria Testung: ☐ positiv ☐ negativ

Falls „negativ“:

Bitte Studie hier beenden und auf Seite 32 dokumentieren. Zur Weiterbehandlung einen Termin im ACC vereinbaren.

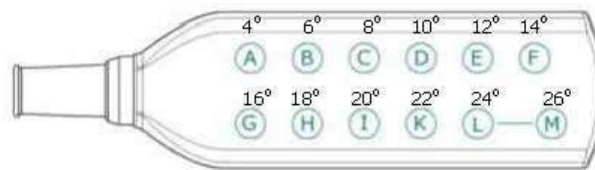
Visit 3

Datum: ./. /.
Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 2: Schwellentemperatur

Kälteprovokation für 5 min mit 4°C, 6°C, 8°C, 10°C, 12°C, 14°C, 16°C, 18°C, 20°C, 22°C, 24°C und 26°C durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Niedrigste Temperatur ohne Quaddel (NTOQ) □□ °C

Schwellentemperatur (A) □□ °C
Höchste Temperatur mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellentemperatur (B) □□ °C
Höchste Temperatur mit konfluierender Quaddel

□ > 26°C

Wenn Schwellentemperatur >26°C weitere Kälteprovokation bis 32°C. Bitte Reaktion hier handschriftlich protokollieren:

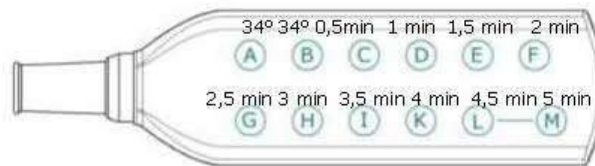
Visit 3

Datum: ././.
Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 3: Schwellenzeit

Kälteprovokation mit 4°C für 0,5 min., 1 min., 1,5 min., 2 min., 2,5 min., 3 min., 3,5 min., 4 min., 4,5 min. und 5 min. durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Längste Zeit ohne Quaddel (LZOQ)

□□ min. □□ sec.

Schwellenzeit (A)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellenzeit (B)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit konfluierender Quaddel

Visit 3

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Dialysat wurde bis zur weiteren Analyse (ELISA) bei -80°C eingelagert:

☐ ja

☐ nein

Medikamentenausgabe

Die Studienmedikation wurde ausgehändigt und der Patient über die korrekte Einnahme aufgeklärt:

☐ ja

☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Der nächste Termin (Visit 4) wurde vereinbart für den
frühestens in 21 Tagen \pm 2 Tage

□□.□□.□□□□
Tag Monat Jahr

um

□□.□□ Uhr

Datum, Unterschrift

□□.□□.□□□□
Tag Monat Jahr

Unterschrift

Visit 4

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Allgemeine Anamnese

Sind seit dem Screeningvisit neue Erkrankungen aufgetreten oder hat sich eine zuvor bestehende Erkrankung (s. Screening) klinisch relevant verschlechtert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening ein unerwünschtes Ereignis erfahren?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening seine Begleitmedikation geändert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 33 dokumentieren.

Compliance

1) Der Patient möchte weiterhin an der Studie teilnehmen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

2) Der Patient hat seit dem Screening keine topischen oder systemischen Glukokortikoide verwendet

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

3) Der Patient hat seit dem Screening keine Antihistaminika bzw. Leukotrienantagonisten eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

4) Der Patient hat in den letzten 2 Wochen kein Ketotifen bzw. Doxepin eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

5) Der Patient hat in den letzten 4 Wochen keine Immunmodulatoren oder UV-Therapie bekommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Wenn alle Fragen zur Compliance mit „ja“ beantwortet wurden, können die Testungen stattfinden.

oder

Wenn die Fragen 2) und/oder 3) wegen der Einnahme einer Notfallmedikation mit „nein“ beantwortet wurden und die Studienmedikation nicht eingenommen wurde, kann ein neuer Termin für Visit 2 vereinbart werden.

☐ Termin bitte auf neuer Seite dokumentieren und hinter dieser abheften

oder

Die Studienteilnahme wird wegen nicht plangemäßer Medikamenteneinnahme und/oder mangelnder Compliance abgebrochen.

☐ Abbruch bitte auf Seite 32 dokumentieren

Visit 4

SN || RN □□

Datum: ||.||.||||

Tag Monat Jahr

Testung 1: Kälteprovokationstest

Kälteprovokation mit 4°C für 5 min.

Hautstatus zum Zeitpunkt +10 Minuten nach Kälteprovokation:

Quaddeln:

☐ ja ☐ nein

wenn ja **Aussehen**

☐ konfluierend

☐ nicht konfluierend

Größe

Erythem

Quaddel

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

□□□

□□□

□□□

□□□

Juckreiz:

☐ ja ☐ nein

wenn ja **Stärke**

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Brennen:

☐ ja ☐ nein

wenn ja **Stärke**

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Kälteurtikaria Testung:

☐ positiv

☐ negativ

Falls „negativ“:

Bitte Studie hier beenden und auf Seite 32 dokumentieren. Zur Weiterbehandlung einen Termin im ACC vereinbaren.

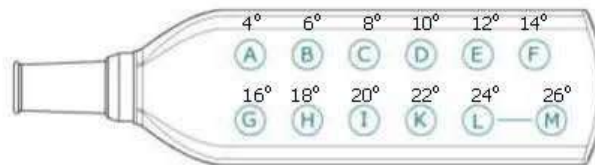
Visit 4

Datum: |.|.|. |.|.|.
Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 2: Schwellentemperatur

Kälteprovokation für 5 min mit 4°C, 6°C, 8°C, 10°C, 12°C, 14°C, 16°C, 18°C, 20°C, 22°C, 24°C und 26°C durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Niedrigste Temperatur ohne Quaddel (NTOQ) □□ °C

Schwellentemperatur (A) □□ °C

Höchste Temperatur mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellentemperatur (B) □□ °C

Höchste Temperatur mit konfluierender Quaddel

□ > 26°C

Wenn Schwellentemperatur >26°C weitere Kälteprovokation bis 32°C. Bitte Reaktion hier handschriftlich protokollieren:

Visit 4

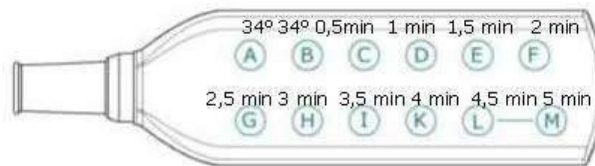
Datum: ||.||.||||

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 3: Schwellenzeit

Kälteprovokation mit 4°C für 0,5 min., 1 min., 1,5 min., 2 min., 2,5 min., 3 min., 3,5 min., 4 min., 4,5 min. und 5 min. durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Längste Zeit ohne Quaddel (LZOQ)

□□ min. □□ sec.

Schwellenzeit (A)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellenzeit (B)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit konfluierender Quaddel

Visit 4

Datum:

Tag Monat Jahr

SN || RN

Medikamentenausgabe

Die Studienmedikation wurde ausgehändigt und der Patient über die korrekte Einnahme aufgeklärt:

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Der nächste Termin (Visit 5) wurde vereinbart für den
frühestens in 21 Tagen \pm 2 Tage

Tag Monat Jahr

um

Uhr

Datum, Unterschrift

Tag Monat Jahr

Unterschrift

Visit 5

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Allgemeine Anamnese

Sind seit dem Screeningvisit neue Erkrankungen aufgetreten oder hat sich eine zuvor bestehende Erkrankung (s. Screening) klinisch relevant verschlechtert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening ein unerwünschtes Ereignis erfahren?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening seine Begleitmedikation geändert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 33 dokumentieren.

Compliance

1) Der Patient möchte weiterhin an der Studie teilnehmen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

2) Der Patient hat seit dem Screening keine topischen oder systemischen Glukokortikoide verwendet

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

3) Der Patient hat seit dem Screening keine Antihistaminika bzw. Leukotrienantagonisten eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

4) Der Patient hat in den letzten 2 Wochen kein Ketotifen bzw. Doxepin eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

5) Der Patient hat in den letzten 4 Wochen keine Immunmodulatoren oder UV-Therapie bekommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Wenn alle Fragen zur Compliance mit „ja“ beantwortet wurden, können die Testungen stattfinden.

oder

Wenn die Fragen 2) und/oder 3) wegen der Einnahme einer Notfallmedikation mit „nein“ beantwortet wurden und die Studienmedikation nicht eingenommen wurde, kann ein neuer Termin für Visit 2 vereinbart werden.

☐ Termin bitte auf neuer Seite dokumentieren und hinter dieser abheften

oder

Die Studienteilnahme wird wegen nicht plangemäßer Medikamenteneinnahme und/oder mangelnder Compliance abgebrochen.

☐ Abbruch bitte auf Seite 32 dokumentieren

Visit 5

SN || RN □□

Datum: ||.||.||||
Tag Monat Jahr

Testung 1: Kälteprovokationstest

Kälteprovokation mit 4°C für 5 min.

Hautstatus zum Zeitpunkt +10 Minuten nach Kälteprovokation:

Quaddeln:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
wenn ja Aussehen	<input type="checkbox"/> konfluierend	<input type="checkbox"/> nicht konfluierend		
Größe	<u>Erythem</u>	<u>Quaddel</u>		
	min. Ø [mm]	max. Ø [mm]	min. Ø [mm]	max. Ø [mm]
	□□□	□□□	□□□	□□□
Juckreiz:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
wenn ja Stärke	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> stark	
Brennen:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
wenn ja Stärke	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> stark	

Kälteurtikaria Testung: ☐ positiv ☐ negativ

Falls „negativ“:

Bitte Studie hier beenden und auf Seite 32 dokumentieren. Zur Weiterbehandlung einen Termin im ACC vereinbaren.

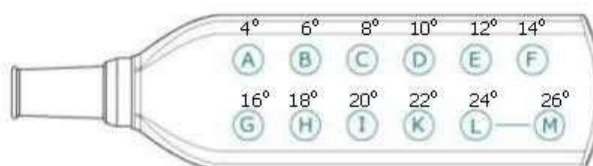
Visit 5

Datum: ||. ||. ||||
Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 2: Schwellentemperatur

Kälteprovokation für 5 min mit 4°C, 6°C, 8°C, 10°C, 12°C, 14°C, 16°C, 18°C, 20°C, 22°C, 24°C und 26°C durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Niedrigste Temperatur ohne Quaddel (NTOQ) □□ °C

Schwellentemperatur (A) □□ °C

Höchste Temperatur mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellentemperatur (B) □□ °C

Höchste Temperatur mit konfluierender Quaddel

□ > 26°C

Wenn Schwellentemperatur >26°C weitere Kälteprovokation bis 32°C. Bitte Reaktion hier handschriftlich protokollieren:

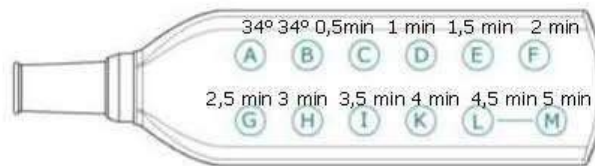
Visit 5

Datum: ||.||.||||
Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 3: Schwellenzeit

Kälteprovokation mit 4°C für 0,5 min., 1 min., 1,5 min., 2 min., 2,5 min., 3 min., 3,5 min., 4 min., 4,5 min. und 5 min. durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Längste Zeit ohne Quaddel (LZOQ)

□□ min. □□ sec.

Schwellenzeit (A)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellenzeit (B)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit konfluierender Quaddel

Visit 5

Datum: II.II.III
Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Medikamentenausgabe

Die Studienmedikation wurde ausgehändigt und der Patient über die korrekte Einnahme aufgeklärt:

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Der nächste Termin (Visit 6) wurde vereinbart für den
frühestens in 21 Tagen \pm 2 Tage

□□.□□.□□□□
Tag Monat Jahr

um

□□.□□ Uhr

Datum, Unterschrift

□□.□□.□□□□
Tag Monat Jahr

Unterschrift

Visit 6

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Allgemeine Anamnese

Sind seit dem Screeningvisit neue Erkrankungen aufgetreten oder hat sich eine zuvor bestehende Erkrankung (s. Screening) klinisch relevant verschlechtert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening ein unerwünschtes Ereignis erfahren?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 34 dokumentieren.

Hat der Patient seit dem Screening seine Begleitmedikation geändert?

☐ nein ☐ ja, bitte auf Seite 33 dokumentieren.

Compliance

1) Der Patient möchte weiterhin an der Studie teilnehmen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

2) Der Patient hat seit dem Screening keine topischen oder systemischen Glukokortikoide verwendet

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

3) Der Patient hat seit dem Screening keine Antihistaminika bzw. Leukotrienantagonisten eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

4) Der Patient hat in den letzten 2 Wochen kein Ketotifen bzw. Doxepin eingenommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

5) Der Patient hat in den letzten 4 Wochen keine Immunmodulatoren oder UV-Therapie bekommen

☐ ja ☐ nein

wenn „nein“ bitte begründen: _____

Wenn alle Fragen zur Compliance mit „ja“ beantwortet wurden, können die Testungen stattfinden.

oder

Wenn die Fragen 2) und/oder 3) wegen der Einnahme einer Notfallmedikation mit „nein“ beantwortet wurden und die Studienmedikation nicht eingenommen wurde, kann ein neuer Termin für Visit 2 vereinbart werden.

☐ Termin bitte auf neuer Seite dokumentieren und hinter dieser abheften

oder

Die Studienteilnahme wird wegen nicht plangemäßer Medikamenteneinnahme und/oder mangelnder Compliance abgebrochen.

☐ Abbruch bitte auf Seite 33 dokumentieren

Visit 6

Datum: . .

Tag Monat Jahr

SN || RN ☐ ☐

Körperliche Untersuchung und Blutentnahme

- | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|---|
| 1. Cor | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 2. Pulmo | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 3. Abdomen | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 4. Neurologie | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 5. Haut | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 6. Muskel- und Skelettsystem | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |
| 7. Lymphknoten | <input type="checkbox"/> unauffällig | <input type="checkbox"/> pathol.: _____ |

Blutdruck: / mmHg
 systolisch diastolisch

Größe: cm

Puls: /min

Gewicht: kg

EKG, Blutentnahme ggf Urinuntersuchung:

Es wird bestimmt: AP, ALT, AST, GGT, Na, K, Cl, Ca, Krea, BB + Diff BB

Bei Frauen: Urin auf beta-HCG

Original (mit allen Durchschlägen) der Laborwerte in der Patientenakte archivieren. Kopie hier abheften.

Visit 6

Datum: . .

Tag Monat Jahr

SN || RN ☐☐

Mikrodialyse wird vor, während und nach den Kältemessungen durchgeführt!

Testung 1: Kälteprovokationstest

Kälteprovokation mit 4°C für 5 min.

Hautstatus zum Zeitpunkt +10 Minuten nach Kälteprovokation:

Quaddeln:

☐ ja

☐ nein

wenn ja **Aussehen**

☐ konfluierend

☐ nicht konfluierend

Größe

Erythem

Quaddel

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

min. Ø [mm]

max. Ø [mm]

☐☐☐

☐☐☐

☐☐☐

☐☐☐

Juckreiz:

☐ ja

☐ nein

wenn ja **Stärke**

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Brennen:

☐ ja

☐ nein

wenn ja **Stärke**

☐ leicht

☐ mittel

☐ stark

Kälteurtikaria Testung:

☐ positiv

☐ negativ

Falls „negativ“:

Bitte Studie hier beenden und auf Seite 32 dokumentieren. Zur Weiterbehandlung einen Termin im ACC vereinbaren.

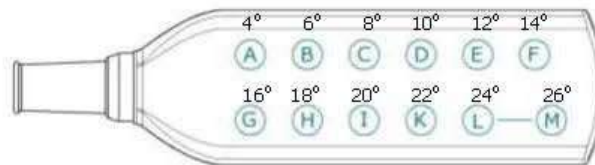
Visit 6

Datum: |.|.|. |.|.|.
Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 2: Schwellentemperatur

Kälteprovokation für 5 min mit 4°C, 6°C, 8°C, 10°C, 12°C, 14°C, 16°C, 18°C, 20°C, 22°C, 24°C und 26°C durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Niedrigste Temperatur ohne Quaddel (NTOQ) □□ °C

Schwellentemperatur (A) □□ °C

Höchste Temperatur mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellentemperatur (B) □□ °C

Höchste Temperatur mit konfluierender Quaddel

□ > 26°C

Wenn Schwellentemperatur >26°C weitere Kälteprovokation bis 32°C. Bitte Reaktion hier handschriftlich protokollieren:

Visit 6

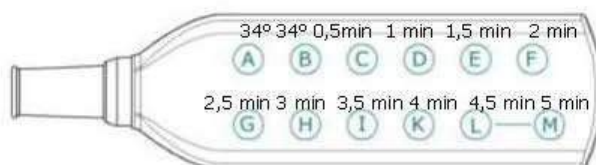
Datum: ||.||.||||

Tag Monat Jahr

SN || RN □□

Testung 3: Schwellenzeit

Kälteprovokation mit 4°C für 0,5 min., 1 min., 1,5 min., 2 min., 2,5 min., 3 min., 3,5 min., 4 min., 4,5 min. und 5 min. durchführen.



Bitte X für zutreffende Reaktion eintragen.

	A	B	C	D	E	F
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						
	G	H	I	K	L	M
	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
Konfluierende Quaddel						
Nicht konfluierende Quaddel						
Keine Quaddel						

Längste Zeit ohne Quaddel (LZOQ)

□□ min. □□ sec.

Schwellenzeit (A)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit nicht konfluierender Quaddel

Schwellenzeit (B)

□□ min. □□ sec.

Kürzeste Zeit mit konfluierender Quaddel

Dialysat wurde bis zur weiteren Analyse (ELISA) bei -80°C eingelagert

□ ja □ nein

Bitte Studie auf Seite 32 beenden.

Datum, Unterschrift

□□.□□.□□□□

Tag Monat Jahr

Unterschrift

BUQJM GRF Version vom 5. März 2010

31

Begleitmedikationsänderungen

Datum: II.II.III

Tag Monat Jahr

SN II RN II

Handzeichen Prüfarzt: _____

Begleitmedikationsänderungen seit dem Screening							
Nr.	Medikament (Handelsname)	Einnahme (z.B. 3x pro:)	Darreichungsform	Indikation	von: Bis:	Fort- lauf- end	Datum / Prüfarzt
1		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
2		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
3		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
4		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
5		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
6		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
7		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
8		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
9		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	
10		<input type="radio"/> Tag <input type="radio"/> Woche <input type="radio"/> Monat <input type="radio"/> b. Bedarf	<input type="radio"/> oral o. s.l. <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> s.c. <input type="radio"/> topisch <input type="radio"/> rektal		von: bis:	<input type="checkbox"/>	

AE/ SAE
SN || RN ||

Datum: ||.||.||||
Tag Monat Jahr

Handzeichen Prüfarzt: _____

AE Nummer	1	2	3	4	5	6
Unerwünschtes Ereignis						
SAE Ja/Nein. Wenn „ja“, bitte SUE-Bericht	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Beginn (TT/MM/JJ)						
Ende (TT/MM/JJ)						
andauernd <input type="checkbox"/>	andauernd <input type="checkbox"/>	andauernd <input type="checkbox"/>	andauernd <input type="checkbox"/>	andauernd <input type="checkbox"/>	andauernd <input type="checkbox"/>	andauernd <input type="checkbox"/>
Intensität 1 = leicht 2 = mäßig 3 = schwer						
Maßnahmen 1 = Therapie 2 = Abbruch 3 = Hospitalisierung 4 = Andere Maßnahmenangabe möglich						
Ausgang 1 = vollständig abgeklungen 2 = tolerierbar/bedauernd 3 = bleibende Schäden 4 = Tod 5 = unbekannt/ nicht mehr erschienen						
Zusammenhang mit der Studienmedikation? 1 = wahrscheinlich 2 = unwahrscheinlich 3 = nicht beurteilbar						
Datum, Prüfarzt						

13.1.3 List of IECs or IRBs (plus the name of the committee Chair) and representative written information for patient and sample consent forms

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin

Ethik-Kommission des Landes Berlin

Fehrbelliner Platz 1

10707 Berlin

Postanschrift: Postfach 31 09 29, 10639 Berlin

Committee:

Dr. Johannes Hamann (chair)

Prof. Dr. Elisabeth Knoll-Köhler

Dr. Burkhard Ruppert

Heike Morris

Prof. Dr. Dr. Werner Hopfenmüller

Ilse Thörner

Gerhard Mayer-Frey

-

- Seite 12 -

Falls Sie keine weiteren Fragen haben und sich zur Teilnahme an dieser Studie entschlossen haben, unterzeichnen Sie bitte die beiliegende Einwilligungserklärung und fügen Sie das Datum Ihrer Einwilligung ein

Sie erhalten eine Kopie dieser Patienteninformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung.

Vielen Dank für Ihr Interesse!



Charité – Universitätsmedizin Berlin

KLINIK FÜR DERMATOLOGIE,
VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE
Direktor: Prof. Dr. med. W. Sterry



Klinik mit zertifiziertem
Qualitätsmanagementsystem nach
DIN EN ISO 9001:2000

ALLERGIE-CENTRUM-CHARITÉ
Prof. Dr. med. T. Zuberbier



SPRECHSTUNDEN FÜR URTIKARIA, HEREDITÄRES ANGIOÖDEM UND MASTOCYTOSE
Prof. Dr. med. M. Maurer

Tel. +49 30 450 518 304
Fax +49 30 450 518 917
mailto:maur@mari@charite.de
www.allergie-centrum-charite.de
www.ecarf.org

PATIENTENINFORMATION

**Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit,
Mechanismen und Sicherheit von 20mg, 40mg und 80mg Bilastin bei Patienten mit
Kälteurtikaria**

Kurztitel: BUCUM

EudraCT Nummer: 2010-019344-39

Version 1.1/ 18.11.2010

Sponsor: Charité-Universitätsmedizin

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. Marcus Maurer

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat Ihnen die Möglichkeit angeboten, an einer klinischen Studie teilzunehmen. Bitte lesen Sie sich die folgende Information zur Studie sorgfältig durch. Sollten Sie Fragen haben, wird Ihr Studienarzt diese gerne beantworten. Die Studie wird nach Beratung und der Erteilung eines positiven Votums durch die Ethikkommission beim Landesamt für Gesundheit und Soziales in Berlin durchgeführt und wurde initiiert vom Leiter der Urtikariaspreekunde des Allergie-Centrum-Charité Berlin, Prof. Dr. Marcus Maurer.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Zusage zur Teilnahme zurücktreten, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile für Ihre weitere Behandlung erwachsen. Sie erhalten dann in jedem Fall eine Behandlung, die dem aktuellen Wissensstand entspricht.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450 518 058 | www.allergie-centrum-charite.de

- Seite 2 -

Warum gibt es diese Studie?

Die Urtikaria (Nesselsucht), an der alleine in Deutschland ca. 800 000 Menschen erkrankt sind, stellt nach wie vor eine der am schwierigsten zu therapierenden Hauterkrankungen dar, dies gilt vor allem für die physikalischen Formen der Urtikaria, wie die Kälteurtikaria. Da über die Ursachen der Kälteurtikaria bislang nur wenig bekannt ist, steht die symptomatische Behandlung der Beschwerden durch Medikamente wie Antihistaminika (werden auch als antiallergisch wirkende Medikamente bezeichnet) nach wie vor im Zentrum der Therapie. Dabei ist leider häufig festzustellen, dass eine Therapie mit der herkömmlichen durch den Hersteller angegebene Dosierung eines Antihistaminikums* zwar gut geeignet ist die Symptome eines Heuschnupfens zu unterdrücken, jedoch gegen Quaddelbildung** und Schwellungen wenig auszurichten vermag. Diese Studie soll zeigen, welche Dosis (20mg, 40mg oder 80mg) des Antihistaminikums Bilastin ausreichend ist, um die Symptome der Kälteurtikaria zu verhindern. (* Ein Antihistaminikum ist ein Arzneimittel, das die Wirkung des natürlich vorkommenden Gewebbotenstoffes Histamin blockiert. ** Als Quaddel bezeichnet man punktförmige bis knopf- oder plattenförmige Erhebungen der menschlichen Haut).

Was ist Bilastin?

Bilastin ist ein von der Firma FAES FARMA hergestelltes neues Medikament zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) und der Urtikaria. Es zählt zu den modernen Antihistaminika und hat sich in umfangreichen Studien als gut wirksam und sicher gezeigt. Die Zulassung für die Behandlung der allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) und der Urtikaria wurde für alle europäischen Staaten beantragt und wird voraussichtlich in Kürze erteilt.

Zweck der Studie

Das Hauptziel der Studie ist es, die Wirksamkeit des Antihistaminikums Bilastin in Dosen von 40 mg und 80 mg im Vergleich zur Standarddosis 20 mg zu untersuchen, um zu zeigen, welche Dosis die urtikariellen Symptome der Kälteurtikaria am besten verhindert.

Die Studie ist eine doppelblinde Studie, d.h. weder Sie noch der behandelnde Arzt oder weiteres Studienpersonal weiß, zu welchem Zeitpunkt Sie welche Dosis des Antihistaminikums Bilastin bekommen. Der Wirksamkeitsnachweis erfolgt unter Verwendung eines modernen Diagnosegerätes für die Kälteurtikaria (TempTest®). Außerdem wird die Wirkung von Bilastin in Standarddosis und Hochdosis von 80 mg im Vergleich zu Placebo auf die Freisetzung von Botenstoffen, die für die Entstehung von Quaddeln und Entzündung an der Haut verantwortlich sind, untersucht. Hierfür wird die Methode der Mikrodialyse verwendet. Zusätzlich wird die Verträglichkeit und Sicherheit von Bilastin in der Anwendung bei Kälteurtikaria in o.g. Dosierungen untersucht.

Sie können an dieser Studie teilnehmen, wenn

- Sie die Einverständniserklärung unterzeichnet haben
- Sie seit mind. 6 Wochen an einer Kälteurtikaria leiden (d.h. Quaddeln und Juckreiz nach Kältekontakt)
- Sie mind. 18 Jahre alt sind

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

- Seite 3 -

Sie können an dieser Studie nicht teilnehmen, wenn

- Sie schwanger sind oder stillen
- Sie an einer schweren Grunderkrankung leiden (z.B. schwere Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung, aktive Krebserkrankung)
- Sie bestimmte das Immunsystem unterdrückende Medikamente einnehmen (z.B. Kortison, Cyclosporin u.a.);
- Sie können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen, wenn Sie Medikamente nehmen, die mit Bilastin wechselwirken; (die Gruppe dieser Arzneimittel bezeichnet man als Paraglykoprotein-Inhibitoren, Ihr Arzt wird Ihnen erklären welche Arzneimittel hierunter fallen);
- Sie in den letzten 30 Tagen an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben

Mögliche Vorteile Ihrer Teilnahme

Der Nutzen der Studienteilnahme liegt in einer möglicherweise erfolgreichen Behandlung der Symptome Ihrer Kälteurtikaria, d.h. einer möglichen Toleranz von kalten Außentemperaturen, Berührung von kalten Gegenständen, Genuss von kalten Speisen, kaltem Wasser usw. unter der Therapie mit Bilastin. Außerdem tragen Sie durch Ihre Teilnahme an der Studie dazu bei, dass das Wissen über Ihre Erkrankung vertieft wird und die Behandlung anderer, künftiger Patienten verbessert werden kann.

Alternativen zur Teilnahme

Wenn Sie sich nicht zur Teilnahme entschließen können, erhalten Sie in jedem Fall eine Behandlung, die dem aktuellen Wissensstand entspricht. Zugelassene Behandlungsalternativen zur Therapie in dieser Studie sind die Gabe von Kortison im Notfall sowie die Gabe von Pentol[®], dem einzigen explizit für die Kälteurtikaria zugelassenen Medikament. Eine weitere Alternative besteht in der Gabe anderer Antihistaminika, die sich in der Therapie der Kälteurtikaria bereits bewährt haben.

Ablauf der Studie

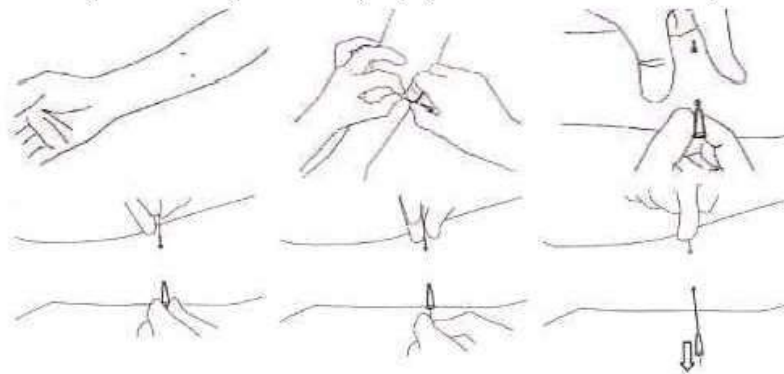
Insgesamt nehmen bis zu 20 Patienten an der Studie teil.

Wenn Sie sich zur Teilnahme an der Studie entscheiden, werden wir insgesamt 6 Termine mit Ihnen vereinbaren. Bei dem ersten Termin werden Sie in Bezug auf Ihre Nesselsucht und Ihre aktuellen Beschwerden gründlich untersucht. Sie werden auch nach Ihrer Krankengeschichte gefragt. Falls Sie irgendwelche Behandlungen gegen Ihre Nesselsucht anwenden oder Medikamente gegen andere Erkrankungen, müssen Sie Ihrem Arzt dies mitteilen. Weiter findet eine Blutentnahme statt, zur Bestimmung der wichtigsten Blutwerte. Diese Blutentnahme dient dazu, Begleiterkrankungen auszuschließen, die eine Teilnahme an der Studie nicht ratsam erscheinen lassen. Zusätzlich wird zu Ihrer Sicherheit ein EKG und bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Wenn aus medizinischer Sicht keine Bedenken gegen eine Studienteilnahme vorliegen, müssen Sie während einer Einschlussphase von 14 bis maximal 28 Tagen die Einnahme von Notfallmedikation, die sie von uns erhalten, sowie andere Begleitmedikation, körperliche Beschwerden und ihr Wohlbefinden in einem Tagebuch dokumentieren.

- Seite 4 -

Beim 2. Termin wird mittels TempTest, einem eigens für die Diagnose der Kälteurtikaria entwickelten Gerät, ein Kälteprovokationstest inklusive Schwellentemperatur- und Schwellenzeitmessungen auf Ihrer Haut durchgeführt. Positive Reaktionen (Quaddeln) sind etwa einen Zentimeter groß und jucken unangenehm. In Abhängigkeit von der Ausprägung Ihrer Kälteurtikaria können bis zu 24 kleine Quaddeln auftreten. Zusätzlich werden wir Ihnen ein paar kurze Fragen über Ihr Empfinden während der Provokationstests stellen. Daran anschließend erfolgt die so genannte Mikrodialyse. Hierbei werden insgesamt 4 dünne Schläuche (im Durchmesser etwa so dick wie eine Nadel) oberflächlich in der Haut platziert. Um die Schläuche in die Haut einbringen zu können, wird zuvor eine Kanüle in die Haut gelegt, die nach Legen der Schläuche wieder entfernt wird (siehe Abbildung 1). Die Schläuche haben Öffnungen von genau definierter Größe, so dass Entzündungsfaktoren von ihnen aufgenommen und aus der Haut heraustransportiert werden können. Da das Legen der Schläuche leicht schmerzhaft sein kann (vergleichbar einer Blutentnahme), wird 1,5 Stunden zuvor ein lokales Betäubungsmittel als Creme (EMLA[®] Creme) auf Ihre Haut aufgetragen. Dadurch treten so gut wie keine Schmerzen durch die Behandlung auf. Um anschließend Substanzen wie Entzündungsfaktoren aus der Haut gewinnen zu können, wird mit Hilfe der Schläuche Flüssigkeit (Kochsalzlösung) durch die Haut geführt. Ca. 1 Stunde nach Einbringen der Schläuche erfolgt eine Kälteprovokation mittels TempTest an der Stelle der Haut, an der die Schläuche liegen. Im Anschluss daran wird die Flüssigkeit, die aus der Haut wieder herauskommt für 3 Stunden gesammelt und für weiterführende Untersuchungen (d.h. Analyse von Entzündungsfaktoren) aufbewahrt. Die Testung dauert insgesamt ca. 4 Stunden, gerechnet ab dem Einbringen der Schläuche.

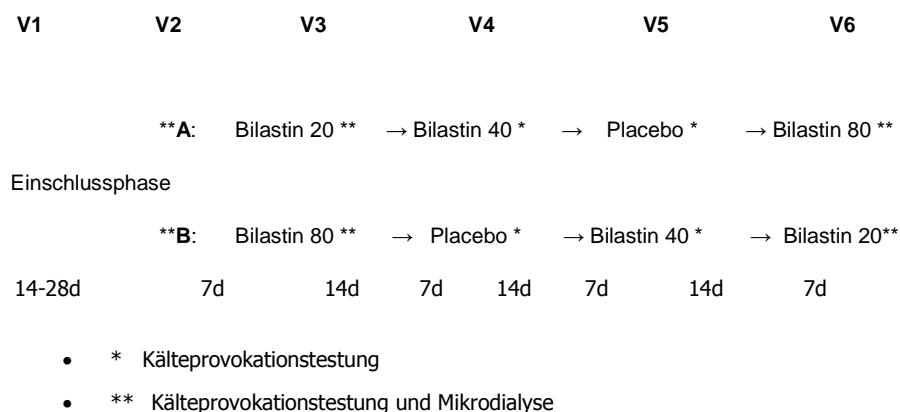
Abbildung 1: Vorbereitung der Mikrodialyse (Legen der Schläuche am Unterarm)





Am darauffolgenden Tag beginnen Sie dann mit der Einnahme des Prüfpräparates (jeweils 4 Tbl. morgens) für die nächsten 7 Tage (bis einschließlich zum Tag der 3. Visite). Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip (durch so genannte Randomisation) einer der Behandlungsgruppen A oder B (Bilastin 20mg oder 80mg, siehe Abbildung 2) zugeteilt, um später möglichst unverfälschte Schlussfolgerungen ziehen zu können. Weder Sie noch Ihr Arzt wissen dabei, welchem Therapiearm Sie zugehören (verblindete Studie). Beim 3. Termin nach 7 Tagen werden dann erneut ein Provokationstest und eine anschließende Mikrodialyse durchgeführt. Am Ende der Untersuchungen erhalten Sie die Studienmedikamente für den 4. Termin, die Sie 6 Tage vor dem 4. Termin beginnen müssen einzunehmen. Diese können Bilastin 40mg oder Placebo =Scheinmedikament ohne Wirkstoff) enthalten. Die letzte Tablette ist 2 Stunden vor dem vereinbarten Termin einzunehmen. Am 4. Termin wird erneut eine Kälteprovokationstestung, aber ohne Mikrodialyse, durchgeführt. Am Ende der Untersuchungen erhalten Sie die Studienmedikamente für den 5. Termin, die Sie 6 Tage vor dem 5. Termin beginnen müssen einzunehmen. Diese können wiederum Bilastin 40mg oder Placebo enthalten, mit Sicherheit jedoch nicht die Kombinationen, die Sie beim letzten Mal erhalten haben. Der 5. Termin ist vom Testablauf her identisch mit dem 4. Termin. Am Ende der Untersuchungen erhalten Sie die Studienmedikamente für den 6. Termin, die Sie 6 Tage vor dem 6. Termin beginnen müssen einzunehmen. Diese können wiederum Bilastin 20mg oder 80mg enthalten, mit Sicherheit jedoch nicht die Kombination, die Sie beim ersten Mal erhalten haben. Beim letzten Termin führen wir die gleichen Kältetestungen durch, wie bei den Terminen zuvor sowie eine erneute Mikrodialyse und abschließende körperliche Untersuchung, EKG und Blutentnahme sowie ggf. Schwangerschaftstest.

Abbildung 2: Crossover-Design der Studie



- Seite 6 -

Vorzeitiger Studienabbruch

Verschiedene Gründe können dazu führen, dass die Studie insgesamt vorzeitig abgebrochen wird. Dazu könnte es beispielsweise kommen, wenn es bei Studienteilnehmern zu schweren unerwarteten Nebenwirkungen käme. Sollten im Verlauf der Studie neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die eine bessere Behandlung bzw. weniger Nebenwirkungen versprechen oder eine Änderung in der Behandlung nach sich ziehen, werden Sie über diesen Sachverhalt zeitnah informiert.

Vorzeitige Beendigung der Teilnahme

Sie persönlich werden von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn Sie die Kriterien, die zum Einschluss geführt haben, nicht mehr erfüllen sollten oder ein Kriterium, das zum Ausschluss geführt hätte, nun zuträfen. Darüber hinaus werden Sie von der Studie ausgeschlossen, wenn bestimmte Laborwerte vorgegebene Höchst- oder Minimalwerte über- oder unterschreiten (Leberwerte, Nierenwerte, Blutwerte). Dies gilt auch für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen. Ihr Arzt wird dann das weitere Behandlungsverfahren mit Ihnen absprechen. Andere Gründe für einen Abbruch der Behandlung / Studienteilnahme durch Ihren Arzt sind mangelnde Kooperationsbereitschaft oder Schwangerschaft. Sollten Sie die Teilnahme an der Studie vorzeitig beenden, werden die für die Abschlussvisite vorgesehenen Untersuchungen sowie je nach Befund ggf. weitere Untersuchungen bei Ihnen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen und Risiken

Die vorgesehenen Untersuchungen sind mit folgenden Risiken und Nebenwirkungen verbunden:

Durch die provozierten Quaddeln auf Ihren Armen wird vorübergehend Juckreiz entstehen, wie Sie das auch von Quaddeln im Rahmen Ihrer Grunderkrankung her kennen.

Mögliche Nebenwirkungen der Blutentnahme und der Mikrodialyse sind Hautreaktionen in Form von Hautreizungen an den Stichstellen, Blutung, Bluterguss, oberflächliche Nervenverletzung oder Infektion.

Mögliche Nebenwirkungen durch das Lokalanästhetikum (EMLA® Creme) bestehen in Unverträglichkeitsreaktionen, die sich durch Rötung und Juckreiz der Haut manifestieren.

Bilastin wurde in klinischen Studien bisher bei über 5000 Patienten angewandt und zeigte sich im Allgemeinen sehr gut verträglich. Dennoch können Nebenwirkungen auftreten.

In einer Mehrfachdosis-Studie, bei der bis zu 100 mg Bilastin (fünffache klinische Dosis) pro Tag verabreicht wurde, war die Verträglichkeit gut. In der Bilastin-Gruppe klagten 24 von 36 Teilnehmern über leichte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder trockene Nasenschleimhäute, in der Placebo-Gruppe waren es 8 von 12 Teilnehmern mit diesen Symptomen.

Studien zur Untersuchung der Effekte von Bilastin auf das zentrale Nervensystem zeigten keinen Unterschied in der Wirkung von Bilastin bis 40mg gegenüber Placebo auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit. Allerdings berichteten Patienten bereits ab 40mg Bilastin über vermehrte Müdigkeit im Vergleich zu 20 mg Bilastin und Placebo. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen, über die häufiger als bei Placebo berichtet wurde, waren Müdigkeit (3,5 % gegenüber 2,9% Placebo), Schwindel (1,0% gegenüber 0,6% Placebo) und Oberbauchschmerzen (0,6% gegenüber 0,4% Placebo).

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

- Seite 7 -

Kopfschmerzen waren das häufigste Symptom in der mit Bilastin behandelten Gruppe und der Placebo-Gruppe (3,3% Bilastin gegenüber 3,4% Placebo). In der Placebo-Gruppe traten außerdem häufiger Übelkeit (1,0%) und Erschöpfung (1,3%) auf.

Antihistaminika / Kortison

In den 3 Wochen vor Beginn der Studie dürfen Sie keine Depot-Kortisonpräparate verwendet oder eine Kortisondauertherapie angewandt haben. In den 2 Wochen vor Beginn der Studie dürfen Sie keine Kortisonpräparate einnehmen, sowie 1 Woche vor Beginn keine Kortisonpräparate auf der Haut, andere Antihistaminika oder Leukotrienantagonisten anwenden. Während der Studie führt die Einnahme bestimmter Medikamente zum Ausschluss aus der Studie, darunter fällt auch Kortison und andere Antihistaminika. Wir bitten Sie daher, auf die Einnahme von Kortison in jeder Form während der Studie zu verzichten. Sollte die Einnahme von Kortison im Rahmen einer Notfallbehandlung notwendig werden, geht selbstverständlich die Notfallbehandlung vor! Bitte zögern Sie eine notwendige Behandlung wegen der Studie nicht hinaus!

Dauer der Teilnahme

Insgesamt sind 6 Besuche bei Ihrem Arzt über einen Zeitraum von mindestens 12-14 aufeinander folgenden Wochen notwendig. Falls Sie irgendwelche Beschwerden oder eine Verschlechterung Ihrer Beschwerden bemerken, wird Ihr Arzt über zusätzliche Behandlungen entscheiden.

Rechte und Pflichten der Teilnehmer

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Die zu Studienbeginn erteilte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass das Vertrauensverhältnis zum behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet. Aus Sicherheitsgründen soll jedoch auch bei einem vorzeitigen Studienabbruch eine abschließende Untersuchung stattfinden. Während der gesamten Behandlungsdauer können Sie sich bei auftretenden Fragen und Problemen jederzeit an Ihren behandelnden Arzt wenden. Sie können jederzeit, auch im Verlauf der Studie, die Behandlung ohne Angabe von Gründen abbrechen. Selbstverständlich entstehen Ihnen dadurch in keinem Fall irgendwelche Nachteile. Der Arzt wird dann eine andere Therapie durchführen.

Frauen im gebärfähigen Alter, sowie auch Männer, sollten während der Studiendauer und 3 Monate nach Abschluss, eine sichere Verhütungsmethode benutzen. Eine effektive Methode der Verhütung wird als solche definiert, wenn sie eine niedrige Versagerrate (z.B. unter 1% pro Jahr) bei korrektem und konstantem Gebrauch aufweist. Dazu zählen implantierbare, injizierbare, kombinierte orale und intrauterine Kontrazeptiva, sexuelle Abstinenz oder vasktomierte Partner. Sie können nur in die Studie aufgenommen werden, wenn bei der ersten Visite ein von uns durchgeführter Schwangerschaftstest negativ ist. Sollten Sie dennoch während der Studie schwanger werden, müssen Sie die Studienteilnahme beenden.

Weiter weisen wir darauf hin, dass die Einnahme von Alkohol zu vermeiden ist, da Alkohol in Kombination mit hohen Dosen von Bilastin zu verstärkter Müdigkeit und verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit führen kann. Wir bitten außerdem um das Einhalten der Untersuchungstermine und um

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

- Seite 8 -

Auskunft über eventuelle zusätzliche Arztbesuche und Begleittherapien. Der behandelnde Arzt ist bereit, alle die Prüfung betreffenden Fragen in Einzelheiten zu erläutern, auch jederzeit während des weiteren Studienverlaufs. Sie dürfen während Ihrer gesamten Teilnahme an dieser Studie an keiner weiteren klinischen Studie teilnehmen, ebenso dürfen Sie in den 30 Tagen vor dieser Studie nicht an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben. Außerdem sollten Sie darauf achten, während der Studienteilnahme keine Fruchtsäfte zu konsumieren, da diese die Wirkung von Bilastin verringern können. Da in seltenen Fällen nach Einnahme von Bilastin Müdigkeit als Nebenwirkung auftritt, kann es unter der Einnahme der Studienmedikation zur Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kommen. Bitte lassen Sie sich bringen und abholen, oder benutzen Sie öffentliche Verkehrsmittel. Die Kosten hierfür (einschließlich Taxi) werden von uns pro Besuch bis maximal 50€ der tatsächlichen Kosten erstattet. Im Falle eines frühzeitigen Ausscheidens wird die Aufwandsentschädigung basierend auf dem aktuellen Ausscheidungsdatum und Visiten individuell berechnet.

Versicherung

Zur Ihrer Sicherheit wurde gemäß AMG § 40 Abs. 3 bei der (Versicherungsgesellschaft inkl. Adresse/Tel/Fax) eine Patientenversicherung in der gesetzlich vorgeschriebenen Höhe für alle Patienten abgeschlossen, die an dieser klinischen Prüfung teilnehmen. Die Nummer des Versicherungsscheins lautet 70-5644584-4 (Anmeldenummer: 1600 2010 116). Sollten im Verlauf dieser Studie irgendwelche Symptome, Nebenwirkungen oder Verletzungen auftreten, die als Folge der klinischen Prüfung angesehen werden könnten, müssen Sie dies uns und der Versicherung (HDI Gerling: Tel.: 0211 7482 5402; Fax: 0211 7482 465) unverzüglich mitteilen. Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschäden (inkl. Todesfall), die Folge der veranlassten und durchgeführten Prüfung sind, mit einer Einzeldeckung von 500.000 € und einer Gesamtdeckungssumme bis 50 Mio. €. Die Versicherungsbestätigung und die Versicherungsbedingungen werden Ihnen separat ausgehändigt.

Ausgeschlossen von der Versicherung sind:

- Gesundheitsschädigungen eines Versicherten, wenn er an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, und soweit diese Gesundheitsschädigungen durch mit Sicherheit eintretende und dem Versicherten bekannt gemachte Wirkungen/Ereignisse verursacht worden sind und über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß nicht hinausgehen.
- Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Gesundheitsschädigungen, die auch dann eingetreten wären oder fortbestünden, wenn der Versicherte nicht an der klinischen Prüfung teilgenommen hätte;
- Gesundheitsschädigungen, soweit sie eingetreten sind, weil der Versicherte vorsätzlich den ausdrücklichen Anweisungen der Personen, die mit der Durchführung der klinischen Prüfung beauftragt sind, zuwidergehandelt hat.
- genetische Schädigungen (Veränderungen am Erbgut – Genom, an den Chromosomen, an den Genen oder an einzelnen Nukleotiden). Versicherungsschutz besteht jedoch, soweit die Veränderungen beim versicherten organische Gesundheitsschädigungen mit Auswirkungen auf das klinische Erscheinungsbild (Phänotyp) zur Folge haben.

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

- Seite 9 -

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der Studie einer anderen Behandlung nur im Einvernehmen mit uns unterziehen. Eine Notfallbehandlung kann natürlich zunächst ohne Rücksprache mit uns erfolgen. Bitte informieren Sie uns dann aber sofort. Bitte lesen Sie auch die Versicherungsbedingungen, die wir Ihnen mit dieser Information aushändigen.

Kosten

Mit der Teilnahme an dieser Untersuchung entstehen Ihnen keine Kosten. Eventuell entstehende Fahrtkosten bei der Einbestellung werden nach Vorlage der entsprechenden Belege bezahlt (max. 50 Euro pro Visite). Eine zusätzliche Aufwandsentschädigung in Höhe von 300 Euro wird Ihnen bei erfolgreicher Teilnahme an allen 6 Visiten nach Beendigung der Studie ausbezahlt.

Aufklärung über den Datenschutz

Die klinische Prüfung wird nach den geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen durchgeführt. Ihre sämtlichen personenbezogenen, während der klinischen Prüfung erhobenen Daten werden vor ihrer Übermittlung pseudonymisiert. Damit sind Ihre Daten für den Empfänger anonym, d.h. er kann keine Verbindung zwischen Ihren Daten und Ihrer Person herstellen.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Prüfarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Arzneimittelprüfung erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Alter in Jahren, Ihr Geschlecht, Daten zu Ihrer physischen und psychischen Gesundheit oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei Folgeuntersuchungen erhoben wurden.

Der Prüfarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie Ihre studienbezogenen Daten für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Der Prüfarzt gibt während der Studie erhobene studienbezogene Daten an das Unternehmen weiter, das die Studie finanziert. Dieses Unternehmen ist die FAES FARMA, S.A., Madrid, Spanien. Für jegliche Weitergabe von Daten an Beteiligte an der Studie werden Ihre Daten mit einer Codenummer versehen (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur der Prüfarzt und seine Mitarbeiter Zugriff. Sämtliche Aufzeichnungen, anhand derer Sie identifiziert werden können, werden streng vertraulich behandelt.

Im Falle eines Antrags auf Zulassung des zu prüfenden Arzneimittels werden die pseudonymisierten Daten an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde weitergegeben.

Zum Zweck der Qualitätssicherung der klinischen Prüfung können alle Ihre persönlichen Daten, die beim Prüfarzt verbleiben, vom Leiter der Studie und/oder seinen Vertretern und Auftragsunternehmen (z.B. Monitore oder Auditoren), sowie von Zulassungsbehörden, der unabhängigen Ethikkommission oder anderen Überwachungsbehörden eingesehen werden.

Im Fall, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, werden diese in pseudonymisierter Form an die beteiligten Prüfärzte, an den Sponsor der Studie und ggf. den Auftraggeber (z.B. Pharmazeutischen Unternehmer) weitergegeben. Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen werden der zuständigen Ethikkommission, der zuständigen Bundesoberbehörde sowie von

- Seite 10 -

dieser an die bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geführte Europäische Datenbank zur Registrierung von Arzneimittelprüfungen (EudraCT) gemeldet. Die zuständigen Bundesoberbehörden der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union haben neben der Europäischen Arzneimittelagentur und der Europäischen Kommission Zugriff auf die in diese Datenbank eingegebenen Daten. Wenn Sie mit dieser Weitergabe nicht einverstanden sein sollten, können Sie an dieser Studie nicht teilnehmen.

Der Auftraggeber der Studie kann Ihre studienbezogenen Daten an andere Unternehmen der Firmengruppe, von ihm beauftragte Dienstleister und Auftragsunternehmern weitergeben, die Ihre studienbezogenen Daten ausschließlich für den Zweck der o.g. Studie und ggf. für den Zweck der Zulassung des in dieser Studie zu prüfenden Arzneimittels verwenden. Der Auftraggeber der Studie kann Ihre studienbezogenen Daten für diese Zwecke und zur Einreichung von Daten bei Überwachungsbehörden auch an Länder außerhalb der Europäischen Union weitergeben. Hierbei kann es sein, dass die Datenschutzgesetze in diesen Ländern nicht denen der Europäischen Union entsprechen.

Ihr Einverständnis zur Verarbeitung Ihrer studienbezogenen Daten ist zeitlich unbefristet und nicht widerrufbar.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme muss geprüft werden, inwieweit die von Ihnen bis dahin erhobenen Daten weiterhin verwendet werden müssen, um

- a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- b) sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
- c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu genügen.

In diesem Fall haben die verantwortlichen Stellen zu prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die vorgenannten Zwecke a)-c) noch erforderlich sein können. Nicht mehr benötigte Daten werden unverzüglich gelöscht. Im Übrigen werden die erhobenen personenbezogenen Daten nach dem Ende der Studie nach Ablauf von 10 Jahren gelöscht, sofern nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Prüfarzt oder dem Leiter der Studie vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch Anrecht auf Korrektur eventueller Ungenauigkeiten in Ihren personenbezogenen Daten. Wenn Sie eine Anfrage machen wollen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt. Dieser wird Kontakt mit dem Leiter der Studie aufnehmen und Ihnen die Information über Ihre gespeicherten Daten zur Verfügung stellen.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt. Die Verantwortlichkeit für die Verarbeitung Ihrer studienbezogenen Daten liegt beim Auftraggeber/Leiter der klinischen Prüfung.

Die im Rahmen der Studie entnommenen Proben (Blut, maximal 20 ml durch Venenpunktion) werden ebenfalls verschlüsselt und durch das Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin untersucht und anschließend vernichtet. Es kommt zu keiner dauerhaften Aufbewahrung der Proben. Das Ergebnis der Untersuchungen wird in Ihrer regulären Patientenakte abgelegt. Eine Dokumentierung der Ergebnisse in den Studienunterlagen erfolgt selbstverständlich ausschließlich in pseudonymisierter Form. Untersucht werden im Einzelnen: Blut auf

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

- Seite 11 -

Leberwerte (AP, ALT, AST, Bilirubin), Nierenwerte (Serumkreatinin, Harnstoff) und, Differentialblutbild und bei gebärfähigen Frauen Urin auf beta-HCG (Schwangerschaftstest). Die Mikrodialysatproben werden im Labor für Experimentelle Dermatologie des Allergie-Centrums-Charité bis zur weiterführenden Untersuchung gelagert und nach spätestens 1 Jahr vernichtet.

Wer sind Ihre Ansprechpartner?

Sie werden dazu aufgefordert, Ihrem Arzt alle Fragen zu stellen, die Sie zur Studie oder zur Einverständniserklärung haben. Diese sollten zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet werden. Falls Sie irgendwelche Probleme oder Beschwerden während der Studie haben, können Sie Ihr Studienzentrum unter folgenden Telefonnummern erreichen

Telefonnummer Studienzentrum: 030-450-618-296 (Study Nurse Hesna Gözlükaya)

Name des Prüfarztes: Dr. Karoline Krause

Telefonnummer Prüfarzt: 030-450-618-278

Sollten sich im Verlauf der Studie Änderungen ergeben, von denen Sie direkt oder indirekt betroffen sind, werden Sie zeitnah von Ihrem Studienzentrum/Prüfarzt darüber informiert. Sie können die Studie mit Ihrem Hausarzt besprechen und, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, kann dieser auch schriftlich darüber informiert werden, dass Sie an dieser Studie teilnehmen.

Kontaktstelle 'Klinische Prüfungen' bei der zuständigen Bundesoberbehörde

Teilnehmer an klinischen Studien haben immer die Möglichkeit, sich direkt an eine Bundesoberbehörde zu wenden, um z. B. Rückfragen zu stellen.

Die zuständige Kontaktstelle ist die des Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte (BfArM) für Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder eine von ihr bevollmächtigte Person

Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte (BfArM)

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Tel: 0228-207 4318

Fax: 0228-207 4355

Email: klinpruefung-bfarm@bfarm.de

Bei schriftlichen Anfragen per Brief wird um den Betreff "Klinische Prüfungen" gebeten.

13.1.4 List and description of investigators and other important participants in the study, including brief (1 page) CVs or equivalent summaries of training and experience relevant to the performance of the clinical study

Curriculum vitae Marcus Maurer, M.D.

Address: Neue Kantstraße 20, 14057 Berlin, Germany
Tel/Fax: +49-30-30839801

marcus.maurer@charite.de

Date/Place of Birth: May 22nd 1966, in Kaufbeuren, Germany

Current position: Professor of Dermatology and Allergy
Associate Director, Allergie-Centrum-Charité at the
Department of Dermatology and Allergy
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Education

1986 - 1994 Medical School, U of Mainz and U of Berlin
1994 M.D., summa cum laude, Freie Universität Berlin
2001 Board Certification: Dermatology
2003 Board Certification: Allergology

PROFESSIONAL EXPERIENCE

1994 - 1996 Resident, Department of Dermatology, Virchow-Klinikum and
Charité, Freie Universität Berlin
1996 - 1999 Postdoctoral Research Fellow, Dpts. of Pathology, Beth Israel
Deaconess Medical Center & Harvard Medical School
1999 - 2003 Tenure-track Investigator & Group leader, Dept. of
Dermatology, U Mainz
2003 - 2004 Assistant Professor, Dept. of Dermatology, U Mainz
2004 - 2005 Assistant Professor, Dept. of Dermatology and Allergy, Charité –
Universitätsmedizin Berlin
2005 - present Associate Professor, Dept. of Dermatology and Allergy, Charité
– Universitätsmedizin Berlin

GRANTS

1996 - 1998 Research Grant, Deutsche Forschungsgemeinschaft
1999 - 2000 Research Grant, MAIFOR-Program
2000 - 2002 Project Grant, Carl und Veronica Carstens Stiftung
2000 - 2003 Project Grant, MAIFOR-Program
2001 - 2004 Project Grant, Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovative Forschung
2002 - present Project Grants Deutsche Forschungsgemeinschaft, Otto
Eppenauer Stiftung, Unna Stiftung, Deutsche Krebshilfe

MEMBERSHIP IN SCIENTIFIC SOCIETIES

Society of Investigative Dermatology, European Society of Dermatological Research,
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Deutsche Gesellschaft für Allergologie
und klinische Immunologie, Deutsche Dermatologische Gesellschaft

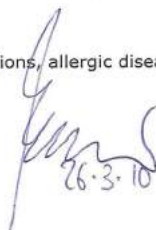
SCIENTIFIC AREAS OF INTEREST

Mast cell biology, neuroimmunology, inflammation, innate immunity, tolerance

CLINICAL FOCUS

Urticaria, mastocytosis, angioedema, pruritus, skin infections, allergic diseases

57 peer reviewed publications, 3 books, 3 book chapters



26.3.10

CURRICULUM VITAE

Name: Dr. Karoline Krause
Address: Weinbergsweg 3, 10119 Berlin
Date and Place of Birth: 23 December 1975 in Hamburg
Nationality: German

Professional Experience:

Since 03 / 2008 Department of Dermatology, University Hospital
Charité Berlin
03 / 2003 – 02 / 2008 Department of Dermatology, University Hospital
Hamburg-Eppendorf
07 / 2007 Specialization as Dermatologist

Doctoral Thesis:

1999 – 2003 "The role of Prolactin in the Biology of Hair
follicles"
Accepted July 2004

University Career:

1995 – 2002 Medicine at the University of Hamburg
12 / 2002 Third State Examination

Education:

1982 – 1986 Primary School in Hamburg
1986 – 1995 Secondary School in Hamburg
1995 Abitur

26.3.10 Krause

Curriculum vitae - Dr. med. Martin Metz

Address:	<u>private</u> Schlettstadter Str. 106 14169 Berlin Tel: +49 30 26303137 Fax: +49 30 450 518972 cmh.metz@gmail.com	<u>business</u> Dpt. of Dermatology and Allergy Charité - Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, 10117 Berlin Tel +49 30 450 518 159 Fax +49 30 450 518 972 martin.metz@charite.de
----------	---	--

Date / Place of birth: 19.02.1972 / Tübingen, Germany

CAREER / EMPLOYMENT

5/96-2/99	Undergraduate in the Hair Research Group, Dept. of Dermatology, Charité, Humboldt-University Berlin
96 and 97	Visiting Scientist, Dept. of Experimental Pathology, Beth Israel Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA
12/00-5/02	Internship, Dept. of Dermatology, University of Mainz
12/00-5/04	Resident, Dept. of Dermatology, and Postdoctoral Research Fellow in the Mast Cell Research Group, University of Mainz
5/03	Thesis defense (<i>magna cum laude</i>) at the University of Mainz
6/04-12/06	Postdoctoral Research Fellow, Stanford University, CA, USA
2/07-current	Resident and Senior Scientist, Dept. of Dermatology and Allergy, Charité – Universitätsmedizin Berlin

EDUCATION

4/93-9/94	Medical School, Free University Berlin
10/94-5/00	Medical School, Humboldt-University Berlin
5/2000	Medical degree from the Humboldt-University Berlin

GRANTS AND AWARDS

1998-1999	Thesis grant from the Hair Research Group, Charité, Berlin
1997	Travel grant from the Hair Research Group, Charité, Berlin
1998	Research fellowship from Boehringer Ingelheim Fonds
2001	Albert M. Kligman Fellowship from the SID
2004-2006	Research grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft
6/06	OTL Birdseed Award from Stanford University

PATENTS

6/06

Proteases for treatment of venomous bites (Serial #60/814,432
(pending))

MEMBERSHIPS

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Society of Investigative Dermatology

PUBLICATIONS

28 peer-reviewed publications, 3 book chapters

ph 29.3.10

Curriculum Vitae

Personal Details:

Name:	Markus Alexander Karl Magerl
Address:	Plantage 10 13597 Berlin Germany
Date of Birth:	09.05.1969 in Heidenheim an der Brenz
Marital Status:	married

Career/Employment

Undergraduate in the Hair Research Group, Dept. of Dermatology, Charité, Humboldt-University Berlin	1996-1999
Research Fellow, Prof. D. Tobin, Department of Biomedical Sciences University Bradford/UK (electron microscopy)	9-11/1998
Research Fellow, Prof. D. Tobin, Department of Biomedical Sciences University Bradford/UK (hair follicle organ culture)	7/2000-9/2001
Resident, Dept. of Dermatology, University Hospital Mainz, planning and execution of clinical studies Laboratory of Marcus Maurer: Interactions between mastcells and bacteria	10/2001-4/2004
Resident, Dept. of Dermatology, Charité, Humboldt-University Berlin planning and execution of clinical studies	5/2004-8/2007
Consultant Dermatologist, Charité, Humboldt-University Berlin Special clinical interests: Urticaria, Angioedema	8/2007-
Locum Consultant in Dermatology for Dr. Clive Grattan at Norfolk and Norwich University Hospital	9/2008-11/2008

Education

Medical School Free University Berlin	4/1991-9/1995
Medical School Humboldt- University Berlin	10/1995-5/2000
Medical degree from the Humboldt-University Berlin	5/2000

Doctoral Thesis:

Proliferation and Apoptosis in murine hair follicle's morphogenesis and anagen http://ubm.opus.hbz-nrw.de/volltexte/2003/422/	5/2003
---	--------

Memberships:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG, German Society of Dermatologists), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), urticaria network e.V. (UNEV),

Reviewer for:

Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology; Clinical and Experimental Dermatology; Experimental Dermatology; CME Dermatologie; Journal of Investigative Dermatology; Der Anaesthetist; Archives of Dermatological Research;

Publications:

- Magerl M**, Trüeb RM, Barghorn A, Hafner J (2000). Ein tropischer Furunkel: Kutane Myiasis durch *Dermatobia hominis* (D. cyaniventris). *hautnah dermatologie*, 10(2):21-5
- Magerl M**, Tobin DJ, Müller-Rover S, Hagen E, Lindner G, McKay IA, Paus R (2001). Patterns of proliferation and apoptosis during murine hair follicle morphogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, Jun;116(6):947-55
- Magerl M**, Kausser S, Paus R and Tobin DJ (2002). A simple and rapid method to isolate and culture follicular papillae from human scalp hair follicles. *Experimental Dermatology* 11(4):381-6
- Tobin DJ, Gunin A, **Magerl M**, and Paus R (2003). Plasticity and Cytokinetic Dynamics of the Hair Follicle Mesenchyme During the Hair Growth Cycle: Implications for Growth Control and Hair Follicle Transformations. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 8(1):80-6.
- Tobin DJ, Gunin A, **Magerl M**, Handjiski B, and Paus R (2003). Plasticity and Cytokinetic Dynamics of the Hair Follicle Mesenchyme: Implications for Hair Growth Control. *Journal of Investigative Dermatology* 120(6):895-904.
- Maurer M, Hanau A, Metz M, **Magerl M**, Staubach P (2003). Relevance of food allergies and intolerance reactions as causes of urticaria. *Hautarzt*;54(2):138-43
- Maurer M, Metz M, **Magerl M**, Siebenhaar F, Staubach P. (2004). Autoreactive urticaria and autoimmune urticaria. *Hautarzt* 55(4):350-6.
- Magerl M**, Paus R, Farjo N, Mueller-Roeve S, Peters EMJ, Foltz K, and Tobin DJ. (2004). Limitations of human scalp hair follicle organ culture for studying the effects of minoxidil as a hair growth modulator. *Exp Dermatol*;13(10):635-42.
- Siebenhaar, F., Staubach, P., Metz, M., **Magerl, M.**, Jung, J. und Maurer, M. (2004): Peltier effect-based temperature challenge - an improved method for diagnosing cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 114(5):1224-5.
- Staubach, P., Eckhardt-Henn, A., Dechene, M., Hanau, A., Metz, M., **Magerl, M.**, Breuer, P. und Maurer, M. (2006): Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol.* 154(2):294-8
- Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, Oppel B, **Magerl M**, Lütke R, Kromminga A and Maurer (2006) Autologous Whole Blood Injections to Patients with Chronic Urticaria and a Positive Autologous Serum Skin Test: A Placebo-Controlled Trial. *Dermatology* 212(2):150-9
- Magerl M**, Siebenhaar F, Altrichter S, Mlynsek A, Weller K, Maurer M (2006) Akute Nesselsucht braucht keine Diagnostik. *Der Allgemeinarzt* 28(3):8-11
- Maurer M, Siebenhaar F, Syska W und **Magerl M**. (2006) Ätiopathogenese der akuten und chronischen Urtikaria. *Allergo Journal*, 15(3):199-204
- Magerl M**, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M and Maurer M. (2007) Successful Treatment of Delayed Pressure Urticaria with Anti-TNF α . *J Allergy Clin Immunol*. Mar;119(3):752-4.
- Siebenhaar F, Weller K, Mlynsek A, **Magerl M**, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T. (2007): Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 32(3):241-5
- Magerl M**, Maurer M. (2007): Urtikaria – "From Bench to Bedside". *Hautarzt* 58(4):308-313

- Siebenhaar F, Syska W, Weller K, **Magerl M**, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. (2007) Control of pseudomonas aeruginosa skin infections in mice is mast cell-dependent. *Am J Pathol.* 170(6):1910-6.
- Magerl M**, Schmalke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. (2007) Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy.* 62(12):1465-8
- Siebenhaar F, **Magerl M**, Peters EM, Hendrix S, Metz M, Maurer M. (2007) Mast cell-driven skin inflammation is impaired in the absence of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 121(4):955-61
- Magerl M**¹, Lammel V¹, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. (2008) Non pathogenic commensal E. coli bacteria can inhibit mast cell degranulation. *Experimental Dermatology.* 17(5):427-35
- Magerl M**, Altrichter S, Boodstein N, Güzelbey O, Keßler B, Krause K, Metz M, Weller K, Zuberbier T, Maurer M (2008) Urtikaria – Klassifikation und Strategien für Diagnose und Behandlung. CME Dermatologie akademis Wissenschaftsverlag 01/2008, 2-18
- Metz M¹, **Magerl M**¹, Köhl NF, Valeva A, Bhakdi S, Maurer M. (2008) Mast cells determine the magnitude of bacterial toxin-induced skin inflammation. *Experimental Dermatology* 18(2):160-6
- Staubach P, Vonend A, Burow G, Metz M, **Magerl M**, Maurer M (2008) Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common mould. *Mycoses*, online first 12 Sep 2008
- Güzelbey, O, Ardelean, E, **Magerl M**, Zuberbier T, Maurer, M, and Metz, M. (2008): Successful Treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*, 63(11):1563-5.
- Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CEH, **Magerl M**, and Maurer M (2009) Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 123(3):705-6
- Vieira dos Santos R¹, **Magerl M**¹, Mlynsek A, Lima HC (2009) Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 102(6):495-9
- Mlynsek A¹, **Magerl M**¹, Hanna M, Lhachimi S, Balardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M (2008) The German Version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CU-Q2oL): Validation and Initial Clinical Findings. *Allergy.* 64(6):927-36
- Magerl M**, Schmalke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. (2009) Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by 20mg single-dose ebastine. *Clin Exp Dermatol.* 34(5):e137-40
- Magerl M**, Altrichter S, Ardelean E, Güzelbey O, Keßler B, Krause K, Metz M, Weller K, Maurer M (2009) Kälteurtikaria: Wenn Mastzellen „frieren“. *Pharmazeutische Zeitung*, 09(9):26-8
- Magerl M**, Keßler B, Maurer M, Musch A (2009) Icatibant - Behandlung akuter Schwellungsanfälle des hereditären Angioödems (HAE). *Arzneimitteltherapie.* 26(4):109-13
- Magerl M**, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M (2009) Effectiveness of a Pseudoallergen-Free Diet for Chronic Urticaria: A Prospective Trial. *Allergy.* Oct 1. [Epub ahead of print]
- Krause K, Metz M, Zuberbier T, Maurer M, **Magerl M** (2009) Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *JDDG* Sep 16. [Epub ahead of print]
- Mlynsek A, **Magerl M**, Siebenhaar F, Weller K, Vieira dos Santos R, Zuberbier T, Zalewska-Janowska A, Maurer M (2009) Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* Sep 28. [Epub ahead of print]
- Magerl M**, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Mlynsek A and Maurer M (2009). The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* Sep 30. [Epub ahead of print]
- Vieira dos Santos R, **Magerl M**, Martus P, Zuberbier T, Church MK, Escribano L, Maurer M (2009) Topical Sodium Cromoglycate: How Does It Actually Relieve Dermal Allergic Reactions? *Br J Dermatol.* 2009 Sep 24. [Epub ahead of print]
- Krause K, Metz M, **Magerl M**, Maurer M (2009) Prevalence and relevance of skin autoreactivity in chronic urticaria. *Expert Review of Dermatology*, 4(6) 655-63
- Metz M, Maurer M, Zuberbier T, **Magerl M** (2009) Neue Leitlinien – Diagnostik und Therapie der chronischen Urtikaria. *Der Deutsche Dermatologe*, 57(11) 708-13
- Pisarevskaja D, Maurer M, **Magerl M** (2010) Hereditäres Angioödem – typische Probleme bei Diagnostik und Therapie. *derm Praktische Dermatologie*, 16(1) 70-3

Book Chapters:

Harrisons Innere Medizin. Manfred Dietel, Norbert Suttrop, Martin Zeitz. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, Mai 2005, ISBN: 3936072299, Kapitel 163

Juckreiz, Quaddeln, Nesselsucht-wenn die Haut wie Feuer brennt. Marcus Maurer und Petra Staubach, akademos Wissenschaftsverlag, 1. Auflage, Berlin 2006, ISBN 3934410774.

Urtikaria. 100 Fragen, 100 Antworten. Marcus Maurer und Petra Staubach, akademos Wissenschaftsverlag, 1. Auflage, Berlin 2006, ISBN 3934410782

Derma-Net-Online 2007, Aktuelle Dermatologie für Dermatologen und dermatologisch Interessierte, Kapitel 7.7 Hereditäres Angioödem. www.derma-net-online.de

Harrisons Innere Medizin. Manfred Dietel, Norbert Suttrop, Martin Zeitz. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, Oktober 2008, ISBN 3936072825, Kapitel 172

Urticaria and Angioedema. Torsten Zuberbier, Clive Grattan, Marcus Maurer. Chapter standard operating procedures, patient information leaflets. pp141-15. Springer, Berlin; Auflage: 1, ISBN 3540790470

Other Skills

Languages: German, Spanish, English. Fragmentary knowledge of French and Quechua.

Immunohistochemistry, cell and organ culture, culturing bacteria, light microscopy, fluorescence microscopy, electron microscopy, exposure and development of photographs.

Computer skills (MS Office and others)

Developments:

Development and realisation of a tool for histological and immunohistological staining of tissues, basing on capillary force. Registered at the German Patent Office 299 03 171.3, 20.05.1999.
<http://home.foni.net/~mager/>

Development and realisation of a tube-shaped inductive metal detector to locate fixation screws during surgical screw removal.

Development and realisation of a tool to judge condition of the cuticula of hair shafts. Stray light is measured in a black chamber by a light-dependent voltage converter.

Clinical studies

KKS Mainz Training „Investigator in Clinical Trials“, 16.-17.11.2001

KKS Mainz Training „Clinical trials for medical devices“, 19.10.2001

CeDef Hamburg Training „Investigator according GCP/ICH/AMG - Clinical Trials in Dermatology“, 23.09.2006

Behandlung der chronischen Urtikaria mit Histaglobin, 2001, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Therapiestudie im Parallelgruppendesign, Prüfarzt, n=30.

Behandlung der chronischen Urtikaria mit autologem Vollblut, 2001, randomisierte, placebo-kontrollierte, einfachblinde Therapiestudie im Parallelgruppendesign, Prüfarzt, n=56.

Behandlung der chronischen Urtikaria mit Symbioflor®, 2002, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Therapiestudie im Parallelgruppendesign, gesamte Planung, Genehmigungsverfahren und Durchführung, n=30

Phase II, Multicenter, randomisierte, doppelt-blinde, Placebo kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von 100, 200 und 300 mg t.i.d. α -Fluoromethylhistidin (FMH) in Patienten mit chronischer Urtikaria, 2002, 2004 und 2007, mehrphasig, Prüfarzt

Multizentrische, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie einer subkutanen Anwendungsform von Icatibant versus Tranexamsäure zur Behandlung des Hereditären Angioödems, 2004, Prüfarzt

Klinische Prüfung der Effekte eines Piperidinderivats (DPMP, 4-diphenylmethoxy-1-[3-(4-ter-butylbenzoyl)-propyl] piperidin) auf Änderungen des kognitiven Leistungsvermögens bei Urtikariapatienten, 2006, prospektive, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Prüfung im Cross-over-Design, gesamte Planung, Genehmigung und Durchführung, n=30

Studie zur Beurteilung der minimalen klinisch signifikanten Differenz in den Scores der Visuellen Analogskala für Hautschwellungen, Hautschmerzen und Bauchschmerzen bei Probanden mit hereditärem Angioödem (HAE), 2006, Prüfarzt

Explorative Phase IV, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-Over-Studie zum Nachweis und Vergleich der Effekte von 5mg gegen 20mg Desloratadin auf die Entwicklung experimentell induzierter urtikarieller Hautveränderungen, Prüfarzt, n=30

Omalizumab zur Behandlung von moderater bis schwerer chronischer Urtikaria, die mit Antihistaminika nicht oder nur unbefriedigend behandelt werden kann. Multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Therapiestudie im Parallelgruppendesign, Prüfarzt

Multizentrische, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie der Phase II zur Wirksamkeit von oralem Miltefosin bei schwerer chronischer Urtikaria. Planung, Genehmigung und Durchführung, Leiter der klinischen Prüfung, n=101

Multizentrische, doppelblinde, dosissteigernde Studie zum Vergleich der Effekte von 5mg, 10mg und 20mg Desloratadin bei Patienten mit Kälteurtikaria. Planung, Genehmigung und Durchführung, Leiter der klinischen Prüfung, n=30

Berlin, den 19.4.2010



Curriculum Vitae

Personal Data

Name: Dr. med. Karsten Weller
Date of Birth: February 26th, 1976
Place of Birth: Bremen, Germany
Nationality: German
Address: 10967 Berlin, Graefestraße 8
Telephone: 0049-30-450-618285
e-mail: karsten.weller@charite.de

Education

1982-1986 Elementary school in Moordeich
1986-1995 High school (Gymnasium) in Stuhr-Brinkum
1995-1996 Military service (German Federal Armed Forces), medic in the navy
1996-2003 Johannes Gutenberg-University, Medical School, Mainz, Germany
1999-2004 Doctoral thesis at the Department of Dermatology, Johannes Gutenberg-University Mainz, Group of Prof. Dr. med. M. Maurer
Title: The role of mast cells in cutaneous wound healing.
2003-2005 Resident at the Department of Dermatology at the Julius Maximilians-University Würzburg
since 2006 Resident at the Department of Dermatology at the Charité - Universitätsmedizin Berlin

Career-related Activities

2000 Visiting researcher at the Department of Pathology, Stanford University, California, USA (3 months)

ICH-GCP Trainee


Dr. med. Karsten Weller

06.04.2010

Curriculum Vitae - Frank Siebenhaar, M.D.**Personal Details**

Name Dr. med. Frank Siebenhaar
 Address Rigaer Straße 4, 10247 Berlin
 frank.siebenhaar@charite.de
 Date of birth 28.03.1976 in Wiesbaden-Sonnenberg, Germany

Clinical and Scientific Education

1996-2003 Medical School, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Germany
 08/2000-09/2000 Research training at the Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA
 (Prof. Dr. V. A. Botchkarev, Director: Prof. Dr. B. A. Gilchrist)
 10/2001-02/2002 Clinical Clerkship, Department of Internal Medicine, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany
 03/2002-05/2002 Clinical Clerkship, Department of Surgery, NYU Downtown Hospital, New York University, New York, NY
 06/2002-12/2002 Research training, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA
 (Prof. Dr. V. A. Botchkarev, Director: Prof. Dr. B. A. Gilchrist)
 01/2003-04/2003 Clinical Clerkship, Department of Dermatology, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany
 05/2003 Training (Prüferarzt), Center for Clinical Trials (Koordinierungszentrum für klinische Studien, KKS), Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany
 06/2003-06/2004 Internship at the Department of Dermatology, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany
 (Director: Prof. Dr. J. Knop)
 05/2004 Doctoral thesis „Die Rolle der Mastzelle in der Entstehung von Hauttumoren“ (magna cum laude), Department of Dermatology, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany
 (Prof. Dr. M. Maurer, Director: Prof. Dr. J. Knop)
 07/2004-09/2004 Internship, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
 (Prof. Dr. M. Maurer, Director: Prof. Dr. W. Sterry)
 10/2004 License-to-practice (Approbation)
 10/2004-07/2007 Resident and Postdoctoral fellow, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
 (Prof. Dr. M. Maurer, Director: Prof. Dr. W. Sterry)
 08/2007-07/2009 Postdoctoral fellow, Department of Pathology, Harvard Medical School, Cambridge/Boston, MA (Prof. Ulrich H. von Andrian)
 Since 08/2009 Resident and Postdoctoral fellow, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
 (Prof. Dr. M. Maurer, Director: Prof. Dr. W. Sterry)

Grants and Awards

2001	Scholarship, Johannes Gutenberg Universität Mainz
2001	Travel Grant, European Society for Dermatological Research (ESDR)
2003	Travel Grant, European Society for Dermatological Research (ESDR)
2005	Hermal Publication Award
2005	Research Grant, Deutsche Krebshilfe e.V.
2005	Research Grant, European Union (EFRE/ProFIT)
2006	Research Grant, European Union (EFRE/ProINNO II)
2007	Scholarship, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
2008	Albert M. Kligman Travel Fellowship
2009	Publication Award, Berliner Dermatologische Gesellschaft (BDG)

Clinical Interest

Allergic and other mast cell-mediated diseases, clinical care of patients with chronic urticaria, angioedema, and mastocytosis, performance of clinical trials, investigation of novel diagnostic and therapeutic procedures.

Scientific Interest

Characterization of physiological and pathological functions of mast cells, investigation of the role of mast cells in innate and acquired immunity, in host defense responses against bacteria, parasites, and viral infections, as key effector cells in allergic and other inflammatory reactions, as modulators of the development and growth of skin tumors as well as their interactions with sensory nerves and neuropeptides.

Educational Activity

Instructor in Dermatology, Allergy, and Immunology

Memberships

Since 2003	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)
Since 2004	Urticaria network e.V. (UNEV)
Since 2006	German Competence Network on Mastocytosis e.V.
Since 2008	European Society for Dermatological Research (ESDR)
Since 2009	Berliner Dermatologische Gesellschaft

Berlin, March 2010 , 30.03.2010


Dr. med. Frank Siebenhaar

Curriculum Vitae

Personal Data:

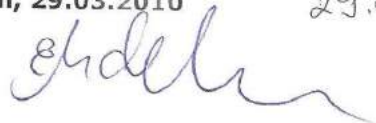
Name: Elena Ardelean
Address: Chariteplatz 1
10117 Berlin
elena.ardelean @charite.de

Education:

- 1999 – 2005** Victor Babes – University, Medical School
Timisoara, Romania (Board Certification 09/2005)
- 2005** Diploma Thesis at the Departament of Neurology,
Victor Babes – University, Timisoara, Romania
(Title: Clinical Aspects relating to Aphasia in
Patients with ischemic stroke)
- 10/2005 – 10/2006** Resident at the Hospital of Dermatology and
Venereology, Arad, Romania
- 11/2006 – 04/2007** Guest physician at practice for pneumology,
allergology and environmental medicine, Dr. med.
Anneliese E. Linnhoff, Berlin, Germany
- since 03/2007** Temporary work permit as a physician (issued by
the Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin)
- since 05/2007** MD at Departament of Dermatology and Allergy,
Charite – Universitätsmedizin Berlin

Berlin, 29.03.2010

29.03.2010



Hesna Gözlükaya
Am Rupenhorn.
14055 Berlin Germany
+49 30 450 618 296
Email: hesna.gözlükaya@charite.de

EMPLOYMENT HISTORY

Presently

Study Nurse with Charité Hospital, Dermatology Clinic

- Coordinating studies
- Scheduling of appointments with patients
- Taking blood samples
- ECG
- Provocation especially by cold urticaria

August 1991 - 1995

- Apprenticeship for doctor's assistant in dermatology doctor's office (completed with diploma)

April 1995 – 2001

- Assistant in Dermatologie doctor's office

April 1995 - 1995

- Training for certified Cosmetician

Okt. 2005

- Training for certified pollenanalyst

Since 2001

- Charite Hospital, Dermatologie Clinic Allergology

EDUCATION

- 1981 - 1987 Elementary school in Berlin
- 1987 – 1991 High school in Berlin

COMPUTER SKILLS: Microsoft Word, Excel, Internet and E-Mail Messaging,

2007

Hesna Gözlükaya

03.07.2007

13.1.5 Signatures of principal or coordinating investigator(s) or sponsor's responsible medical officer, depending on the regulatory authority's requirement

BUCUM
Eudra-CT Nr: 2010-019344-39

Personal- Delegationliste

Prüfzentrum: Charité Campus Mitte

Name in Druckbuchstaben	Funktion siehe Legende	Aufgaben siehe Legende	Unterschrift	Kürzel	Anmeldung bei der Ethikkommission	Abmeldung	Hauptprüfer Datum Unterschrift
Prof. Dr. Marcus Maurer	A	A-1	<i>[Signature]</i>	MM			<i>[Signature]</i>
Dr. Karoline Krause	B	A-1	<i>[Signature]</i>	KK			<i>[Signature]</i>
PD Martin Metz	B	A-1	<i>[Signature]</i>	MM			<i>[Signature]</i>
Dr. Markus Magerl	B	A-1	<i>[Signature]</i>	MM			<i>[Signature]</i>
Dr. Karsten Weller	B	A-1	<i>[Signature]</i>	KW			<i>[Signature]</i>
Dr. Frank Siebenhaar	B	A-1	<i>[Signature]</i>	FS			<i>[Signature]</i>
Dr. Elena Ardelean	B	A-1	<i>[Signature]</i>	EA			<i>[Signature]</i>
Adrian Spahr	C	D,F,G	<i>[Signature]</i>	AS			<i>[Signature]</i>
Hsna Ootinkaya	C	D,F,G	<i>[Signature]</i>	HO			<i>[Signature]</i>
Nikol Rocks	C	D,F,G	<i>[Signature]</i>	NR			<i>[Signature]</i>

Funktion
A: Hauptprüfer
B: Prüfer
C: Studienassistent

Aufgaben
A: Screening der Patienten
B: Aufklärung / Einholen der Einwilligung
C: Untersuchung / Behandlung der Patienten
D: Dokumentation / Korrekturen im CRF
E: Unterschreiben der CRFs
F: Medikamentenausgabe und -rücknahme
G: Pflege der Studienunterlagen
H: Studienspezifische Maßnahmen
I: Sonstiges

Seite ____

13.1.6 Listing of patients receiving test drug(s)/investigational product(s) from specific batches, where more than one batch was used

Does not apply.

13.1.7 Randomisation scheme and codes (patient identification and treatment assigned)



FOR/CLI/INV/24/01

SEQUENCE OF RANDOMIZATION

CLINICAL TRIAL : BUCUM

EudraCT N°: 2010-019344-39

Treatment n°	Treatment
0001	20-P-40-80
0002	80-40-P-20
0003	20-40-P-80
0004	80-40-P-20
0005	20-P-40-80
0006	20-40-P-80
0007	80-P-40-20
0008	80-P-40-20
0009	20-P-40-80
0010	80-P-40-20
0011	80-P-40-20
0012	20-P-40-80
0013	20-40-P-80
0014	20-40-P-80
0015	80-40-P-20
0016	80-40-P-20
0017	80-P-40-20
0018	20-P-40-80
0019	20-40-P-80
0020	20-40-P-80
0021	80-P-40-20
0022	80-40-P-20
0023	20-P-40-80
0024	80-40-P-20
0025	80-40-P-20
0026	80-40-P-20
0027	20-P-40-80
0028	80-P-40-20
0029	80-P-40-20
0030	20-40-P-80

Firma y Sello:

COPIA CONTROLADA N° _____

Realizada por: *[Signature]* Fecha: 18/10/11

Receptor: Bioestatística

[Signature] 09/04/2010

Gc(BPC)

Sequence of Randomization
Clinical Trial: BUCUM
EudraCT N°: 2010-019344-39

Page 1/1

Confidential

13.1.8 Audit certificates (if available)

 <small>Koordinierungszentrum für Klinische Studien KKS</small>		
Monitoring - Abschlussbericht		
BUCUM Studie <u>B</u> ilastine <u>U</u> p dosing- <u>C</u> haracterization of <u>U</u> nderlying <u>M</u> echanisms		
EudraCT-Nr.: 2010-019344-39	Prüfzentrum Charité Campus Mitte	Besuchsdatum: 13.09.2011
Sponsor / Auftraggeber : Charité – Universitätsmedizin Berlin Allergie-Centrum-Charité Department of Dermatology and Allergy Charitéplatz 1 10117 Berlin Prüfzentrum, Hauptprüfer: Professor Dr.med. Marcus Maurer Allergie-Centrum-Charité Department of Dermatology and Allergy Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin		
Name und Funktion der anwesenden Personen: Herr A. Spohr, Studienkoordinator Frau S. Joseph, Monitor		
Besuchszeit: von / bis: 08:30-14:30 Uhr		
Fahrtzeit (gesamt / h): 30 min		
Datum des letzten Besuchs: 29.07.2011 NZ Datum:		
Anlass des Abschlussbesuchs: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> reguläres Studienende: X vorzeitiges Studienende </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Grund: </div>		
<small> NZ: nicht zutreffend AE: Adverse Event SAE: Serious Adverse Event SUSAR: Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction </small>		
Patientenstatus im Zentrum: <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> eingeschlossen: 23 abgeschlossen: 17 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> Studienabbrüche: 2 SAEs total : 0 </div>		

13.1.9 Documentation of statistical methods

Please find the documentation of statistical methods in the final statistical report (ANNEX VIII).

13.1.10 Documentation of inter-laboratory standardisation methods and quality assurance procedures if used

Does not apply.

13.1.11 Publications based on the study

Does not apply. No publication yet.

13.1.12 Important publications referenced in the report

See chapter 12 for references.

13.2 Patient Data Listings

13.2.1 Discontinued patients

All patients randomized after visit 2 completed the study regularly after visit 6.

13.2.2 Protocol deviations

Please find this data in section 7.2.

13.2.3 Patients excluded from the efficacy analysis

All patients were included in the efficacy analysis.

13.2.4 Demographic data

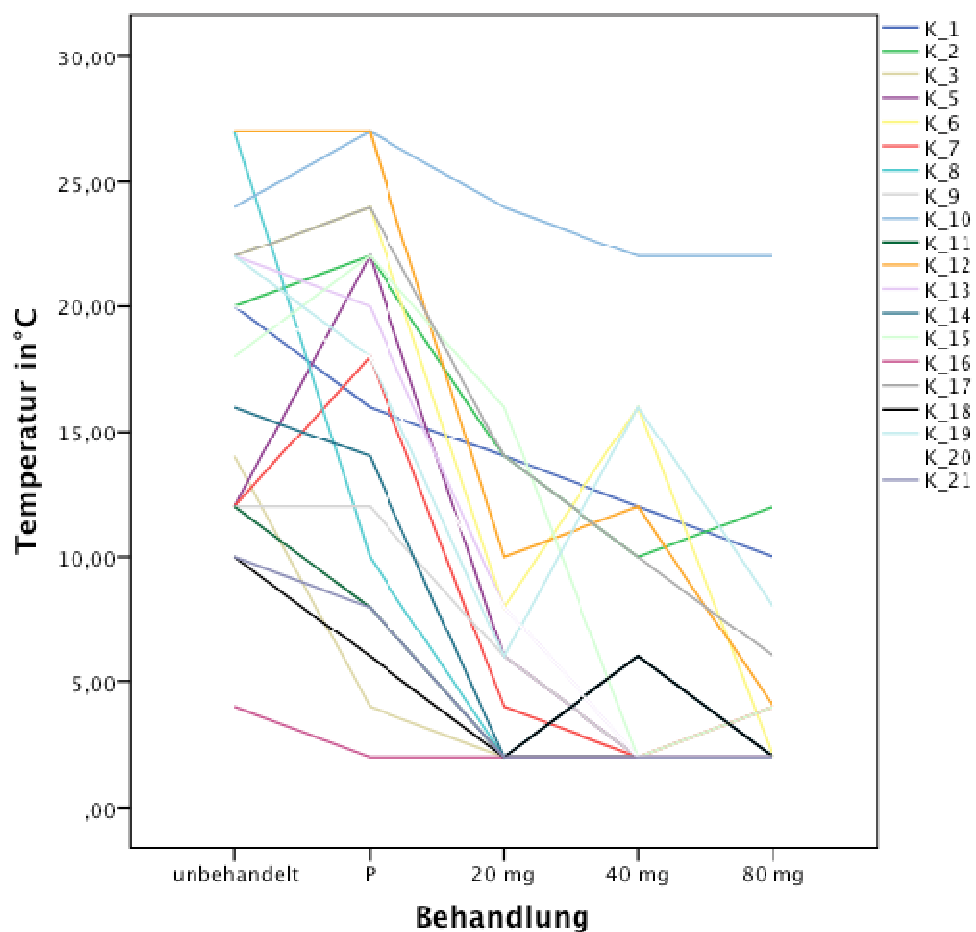
Please find this data in the statistical report (ANNEX VIII).

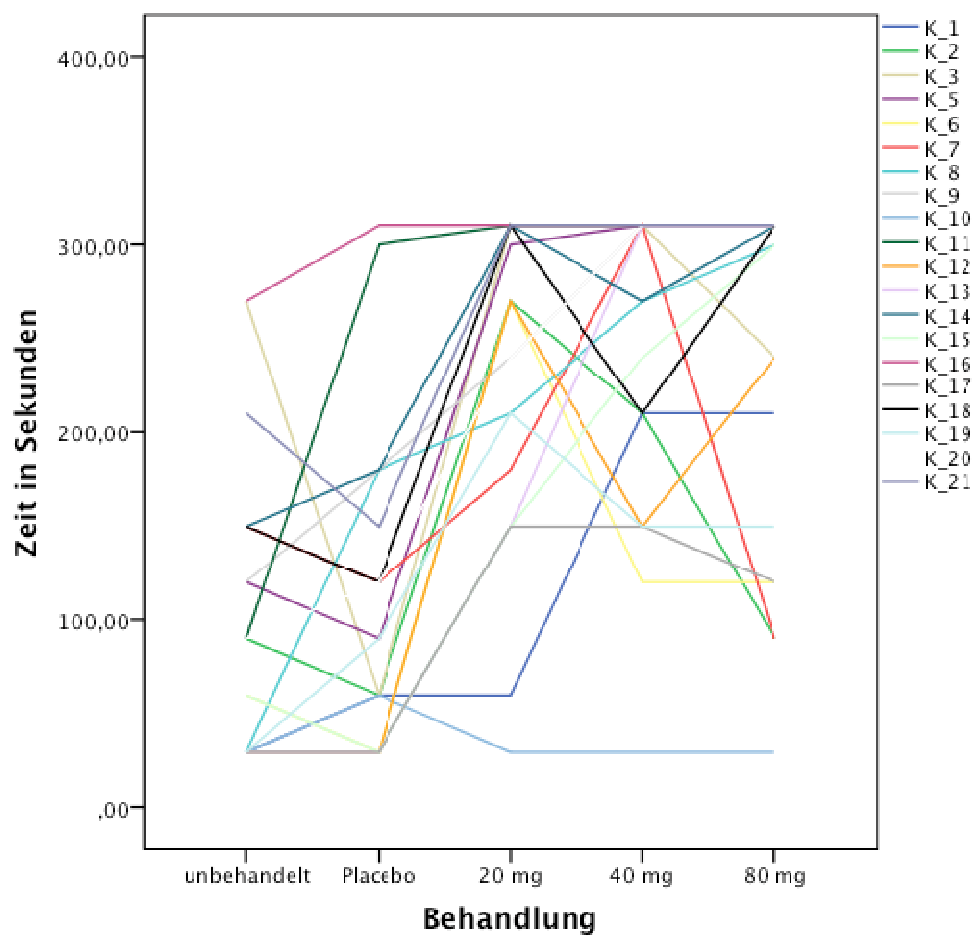
13.2.5 Compliance and/or Drug Concentration Data (if available)

Drug concentration measurement was not applicable.

13.2.6 Individual Efficacy Response data

Individual CTT and CSTT development after placebo and Bilastine in different doses.





Please also refer to ANNEX VIII.

13.2.7 Adverse event listings (each patient)

		dose					Total
		Screening	0 mg = Placebo	20mg	40mg	80mg	
Type of AE	Refluxbeschwerden	2	0	0	0	0	2
	Kopfschmerzen	1	0	1	2	0	4
	Müdigkeit	0	0	0	1	0	1
	Magenschmerzen	0	0	2	2	1	5
	Infekt der oberen Atemwege	1	0	1	0	0	2
	Hautausschlag	1	0	0	1	0	2
	Schwindel	2	0	0	1	0	3
	Obstipation	2	0	1	0	0	3
	Lumboischalgie	2	0	0	0	0	2
	Bronchitis/Laryngitis	0	0	0	0	3	3
	Unruhe	1	0	0	0	0	1
	Atemnot	0	1	0	0	0	1
Total		12	1	5	7	4	29

13.2.8 Listing of individual laboratory measurements by patient, when required by regulatory authorities

Does not apply.

13.3 Case Report Forms**13.3.1 CRFs of deaths, other serious adverse events and withdrawals for AE**

No deaths, no SAEs, no withdrawal for AE after administration of study medication.

13.3.2 Other CRFs submitted

None.

13.4 Individual Patient Data Listings (US Archival Listings)

Please find this data in section 13.2.6 and in the statistical report. (ANNEX VIII).

Confidential

ANNEX I Synopsis

STUDY TITLE	Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU).					
ACRONYM	BUCUM (Bilastine <u>U</u> pdosing - <u>C</u> haracterization of <u>U</u> nderlying <u>M</u> echanisms)					
OBJECTIVES	<p>Primary Objective</p> <p>To assess the effects of a standard dose (20 mg) and higher than standard doses of bilastine (40 mg and 80 mg) on symptom development during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0.</p> <p>Secondary Objectives</p> <p>To assess the effects of a standard dose (20 mg) and higher than standard doses of bilastine (80 mg) on mast cell mediator release during the induction of skin lesions in CCU patients challenged with defined temperatures using TEMPtest 3.0. Mediator measurements will include histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF).</p> <p>To assess the safety and tolerability of bilastine.</p>					
STUDY DESIGN / PHASE	Proof of concept investigator-initiated trial (IIT), double-blind triple cross-over, placebo-controlled					
STUDY DURATION	First subject First visit	08/10	Last subject First visit	05/11	Last subject Last visit	08/11
CENTER / COUNTRY NUMBERS	Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin					
NUMBER OF SUBJECTS	N (total) = 20 patients with CCU					
INCLUSION CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Informed consent signed and dated • Reliable method of contraception for both women of childbearing potential as well as man during the study and 3 months thereafter. A highly effective method of birth control is defined as those which result in a low failure rate (i.e. less than 1% per year) when used consistently and correctly such as implants, injectables, combined oral contraceptives, some IUDs, sexual abstinence or vasectomised partner • Outpatients with CCU for more than 6 weeks. Urticaria symptoms must comprise wheal and itch. • Age above 18 years. • No participation in other clinical trials 1 months before and after participation in this study 					

EXCLUSION CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Subjects who are inmates of psychiatric wards, prisons, or other state institutions. Existing or planned placement in an institution after ruling according to § 40 passage 1, number 4 AMG (Arzneimittelgesetz). • The presence of permanent severe diseases, especially those affecting the immune system, except urticaria and cold urticaria • The presence of permanent gastrointestinal condition which may influence the oral therapy (chronic diarrhoea diseases, congenital malformations or surgical mutilations of gastrointestinal tract) • History or presence of epilepsy, significant neurological disorders, cerebrovascular attacks or ischemia • History or presence of myocardial infarction or cardiac arrhythmia which requires drug therapy • ECG alterations of repolarisation (QTc prolongations > 450ms) • Blood pressure >180/100 mmHg and/or heart rate >100/min. • Evidence of significant hepatic or renal disease (GOT and/or GPT 3 times above the upper reference value, serum creatinine 1.5 times above the upper reference value) • History of adverse reactions to bilastine or known hypersensitivity to bilastine or its ingredients • Presence of active cancer which requires chemotherapy or radiation therapy • Presence of alcohol abuse or drug addiction • Intake of oral corticosteroids within 14 days prior to screening visit • Use of depot corticosteroids or chronic systemic corticosteroids within 21 days prior to screening visit • Use of systemic immunosuppressants/immunomodulators like ciclosporine A, dapsone, methotrexate, mycophenolate, chloroquine, and comparable drugs within 28 days prior to screening visit. • Pregnancy or breast-feeding
--------------------	--

PROHIBITED CONCOMITANT MEDICATION	<ul style="list-style-type: none"> - During the the study <ul style="list-style-type: none"> • Topical steroids • H2 antihistamines • Leukotriene antagonists • H1 antihistamine other than study medication or rescue medication paraglycoprotein inhibitors such as: <ul style="list-style-type: none"> • macrolide antibiotics (erythromycin), • imidazolic antifungics (ketokonazole), • diltiazem, • cyclosporine and • ritonavir. - During the past 2 weeks before start of treatment and during the study <ul style="list-style-type: none"> • Ketotifen • Doxepin and other tricyclic antidepressants with antihistaminergic properties - During the past 4 weeks before start of treatment and during the study <ul style="list-style-type: none"> • Systemic corticosteroids • UV therapy including PUVA • Systemic immunosuppressives including corticosteroids, immunomodulators, immunostimulants
STUDY ENDPOINTS	<p>Primary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Change in critical stimulation time thresholds (CSTT) and critical temperature thresholds (CTT) after treatment with different dosages of bilastine (20 mg, 40 mg, 80 mg). <p>Secondary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Change in mast cell mediator release, including histamine and mast cell-derived cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF) after standard dose treatment with bilastine (20 mg) compared to high dose bilastine (80 mg) and baseline. - Safety and tolerability: This includes physical examination, routine safety laboratory assessments, clinical observation, vital signs and adverse event reporting
Discontinuation criteria	<p><u>Premature termination of the individual participant:</u></p> <p>The treatment of a participant within the study will be discontinued</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) if informed consent is withdrawn (2) when inclusion or exclusion criteria are no longer fulfilled (3) if the randomization code is broken

	<p>(4) poor compliance with the study treatment or protocol</p> <p>(5) Loss of contact, relocation,</p> <p>(6) if severe adverse events (SAEs) occur which require discontinuation of the study drug</p> <p><u>Premature termination of the clinical study:</u></p> <p>The whole study may be discontinued as decided by the principal investigator</p> <p>(1) when adverse events occur, unknown to date in respect of their nature, severity, duration or frequency in relation to the current established safety profile, and therefore medical and/or ethical reasons affect the continued performance of the study</p> <p>(2) Difficulties in the recruitment of subjects, especially when recalculation of the necessary sample size exceed the limits of feasibility</p> <p>(3) New scientific evidence provided during the study that could affect the patient safety (benefit risk analysis no longer positive)</p>
STUDY PERIOD	12 weeks per patient (2 weeks baseline/washout, 1 week treatment 1, 2 weeks washout, 1 week treatment 2, 2 weeks washout, 1 week treatment 3, 2 weeks washout, 1 week treatment 4)
INVESTIGATIONAL DRUG	Verum: Bilastine; and Placebo
STATISTICAL METHODOLOGY	ANOVA / MANOVA. All analyses will be done with SPSS 12.1 and SAS 9.1.2.

ANNEX II Principal or Coordination Investigator(s) Signature(s) or Sponsor's Responsible Medical Officer

CONFIDENTIAL

Protocol for the Investigator Initiated Trial:

Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU)

Compound: Bilastine

USS Project code: BUCUM (Bilastine Updosing - Characterization of Underlying Mechanisms)

EudraCT number: 2010-019344-39

Sponsor: Allergie-Centrum-Charité

Department of Dermatology and Allergy

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

D-10117 Berlin

Principal Investigator Prof. Dr. med. Marcus Maurer

Allergie-Centrum-Charité

Department of Dermatology and Allergy

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

D-10117 Berlin

Confidential

Authors: Prof. Dr. M. Maurer

Dr. K. Krause

I, the undersigned, have reviewed this protocol, including Appendices. I will conduct the clinical study as described and will adhere to the Ethical and Regulatory Considerations stated.



Prof. Dr. med. Marcus Maurer

18.11.2010

Date

Allergie-Centrum-Charité

Department of Dermatology and Allergy

Charitéplatz 1

D-10117 Berlin, Germany

Tel: +49-30-450-518 043

Fax: +49-30-450-518 972

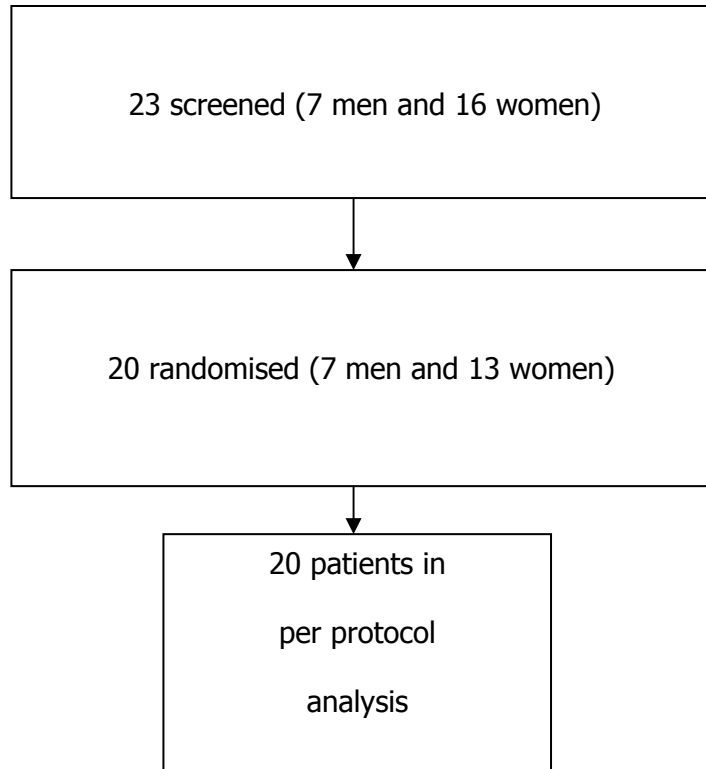
marcus.maurer@charite.de

ANNEX III Study Design and Schedule of Assessments

Confidential

Visits	Visit 1 Screening	Visit 2 14-28d after V1	Visit 3 7d after V2	Visit 4 21+-2d after V3	Visit 5 21+-2d after V4	Visit 6 21+-2d after V5
Medical history	X					
Concomitant medication + AEs/SAEs	X	X	X	X	X	X
Signed informed consent	X					
General physical examination*	X					X
ECG	X					X
Blood withdrawal**	X					X
Pregnancy test	X					X
CTT + CSTT		X	X	X	X	X
Cold provocation test (if applicable)	X					
Microdialysis		X	X			X
Randomisation		X				

ANNEX IV Disposition of Patients



ANNEX V Listing of Patients Who Discontinued Therapy

Not applicable

ANNEX VI Listing of Patients and Observations Excluded from Efficacy Analysis

Does not apply

ANNEX VII Statistical Report

BUCUM

Analysis of Main Results

Prof. Dr. Peter Martus

Charité- Universitätsmedizin Berlin
Dpt. of Biostatistics and Clinical Epidemiology

Tables of Content
Page

1.	Summary (main result)	4
2.	Supplement Tables and Figures	6
2.1	Demography, Anthropometry	7
2.2	Primary Endpoint	8
2.2.1	Primary Endpoint- Descriptive Statistics	8
2.2.2	Primary Endpoint- Tests of significance	10
2.3	Secondary Endpoints- Descriptive Statistics	11
2.3.1	Appearance of wheals	11
2.3.2	Wheal Morphology	12
2.3.3	Wheal Size	14
2.3.4	Erythema	16
2.3.5	Pruritus	18
2.3.6	Burning	21
2.3.7	NTOQ	23
2.3.8	CTT A	25
2.3.9	LZOQ	27
2.3.10	CSTT A	29
2.3.11	CSTT B	31
2.4	Secondary Endpoints- Tests of Significance	33
2.4.1	Appearance of wheals	33
2.4.2	Wheal Morphology	34
2.4.3	Wheal Size	35
2.4.4	Erythema	36
2.4.5	Pruritus	37
2.4.6	Burning	38
2.4.7	NTOQ	39
2.4.8	CTT A	40
2.4.9	LZOQ	41
2.4.10	CSTT A	42
2.4.11	CSTT B	43
		44

2.5	List of Variables	
2.6	Adverse Events	45
2.7	Individual Reactions	49
2.7.1	CTT A	49
2.7.2	CSTT A	51

1. Summary (main result)

This short note summarizes the main results of the BUCUM study. In this study, three different doses (20mg, 40mg, 80mg) Bilastin plus placebo were compared to assess efficacy for cold urticaria patients.

The primary endpoint according to the protocol was “Critical temperature for confluent wheal”, the most important secondary endpoints were “Critical time confluent wheal” and both measurements for non confluent wheal.

Statistical analysis was done using non parametrical tests. Accordingly, if no wheals were observed, the optimum temperature (< observed minimum) and optimum time (> observed maximum) could be imputed. The chosen value for optimum temperature and time did not influence test results because each test was based on ranks.

The study was successful regarding the primary endpoint (Critical temperature confluent wheal, analyses “B”, Table 3-9, Figure 1-2,) and for each of the most important secondary endpoints (Critical time confluent wheal, analyses “B”, Table 33-35 and 74-77, Figure 15-16, non confluent wheals (Table 32 and 70-73, Figure 13-14).

There was – however – one aspect of the experimental design which has to be discussed:

Note of caution

In this four period (visits 3 - 6) crossover trial the four conditions Placebo, 20 mg, 40 mg, and 80 mg experimental drug was investigated. Due to the necessity of specific measurements in periods 1 and 4 only 80mg and 20mg was applied, in periods 2 and 3 Placebo and 40 mg. In this design, dose and time are only orthogonal if linear trends are considered in at least one of both variables. Regarding both factors as categorical this is not the case and there is a strong dependency between both factors.

The consequence is that the pooled effect of 20 mg and 80 mg cannot be disentangled from the pooled effect of time period 1 and 4. Statistically perfectly valid comparisons are possible for:

Placebo vs. 40 mg (primary endpoint: Table 7)

20 mg vs. 80 mg(primary endpoint: Table 7)

Period 1 vs. Period 4(primary endpoint: Table 6)

Period 2 vs. Period 3(primary endpoint: Table 6)

Note that the other comparisons (periods, treatments) have been tested and results are given in part 2 (primary endpoint: Table 6-9). However, these results preserve less evidence for the reasons noted above.

For the primary endpoint effects of the several doses were rather similar and significantly different from placebo (Table 7). However, a linear dose response trend could not be observed. It seems as if either the lowest dose is already full effective or the endpoint variables are not able to differentiate the doses.

Comparing the analyses of confluent wheals with the analysis of non confluent wheals (analyses “A”) the second interpretation is more realistic as can be derived from the Boxplots (confluent wheals: Figure 1, 2, 15, 16; non confluent wheals: Figure 9, 10, 13, 14).

Most of the secondary endpoints showed the same results: significant differences for all doses vs. placebo, but no differences between the doses (Appearance of Wheals (Yes/No), - only placebo vs. 20 mg n.s -, Erythema, Pruritus, Lowest temperature without wheals, Critical temperature no confluent wheals, Longest time without wheals, Critical time non confluent wheals and confluent wheals). Results were not significant for wheal morphology and burning.

The adverse events (page 45 to 47) were tolerable and appeared with one exception at screening visit and under verum but not under Placebo treatment. Two AEs grades as severe appeared at the screening visit.

Peter Martus
Berlin, 2.12.2011

2.

Supplement

Tables and Figures

2.1 Demography, Anthropometry

Table 1 Age, Height, Weight: Descriptive Statistics

		Statistiken		
		Age	Height	Weight
N	Gültig	20	20	20
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		44,90	171,15	77,50
Median		47,50	168,00	77,50
Standardabweichung		15,704	9,444	15,602
Minimum		22	154	53
Maximum		68	187	105
Perzentile	25	28,50	165,00	63,50
	50	47,50	168,00	77,50
	75	58,00	179,00	91,25

Table 2 Sex: Frequency Table

		Sex_1			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1,00 männlich	7	35,0	35,0	35,0
	2,00 weiblich	13	65,0	65,0	100,0
Gesamt		20	100,0	100,0	

2.2 Primary Endpoint

2.2.1 Primary Endpoint- Descriptive Statistics

Table 3 Critical temperature: Appearance of wheals at different visits

	V3	V4	V5	V6
Confluent Wheals	1 (5%)	6 (30%)	7 (35%)	1 (5%)
Non confluent Wheals	13 (65%)	15 (75%)	13 (65%)	8 (40%)

Table 4 CTT B: Descriptive Statistics, Visits

		CTT_B_V2	CTT_B_V3	CTT_B_V4	CTT_B_V5	CTT_B_V6
N	Gültig	14	1	6	7	1
	Fehlend	6	19	14	13	19
Mittelwert		13,29	20,00	14,00	12,86	22,00
Median		12,00	20,00	15,00	14,00	22,00
Standardabweichung		6,776		6,928	4,880	
Schiefe		,207		-,433	-,313	
Kurtosis		-,667		-1,175	-1,833	
Minimum		4	20	4	6	22
Maximum		24	20	22	18	22
Perzentile	25	8,50	20,00	7,00	8,00	22,00
	50	12,00	20,00	15,00	14,00	22,00
	75	17,50	20,00	20,50	18,00	22,00

Table 5 Critical temperature: Appearance of wheals at different dose

	Placebo	20 mg	40 mg	80 mg
Confluent Wheals	12 (60%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
Non confluent Wheals	19 (95%)	13 (65%)	9 (45%)	8 ()

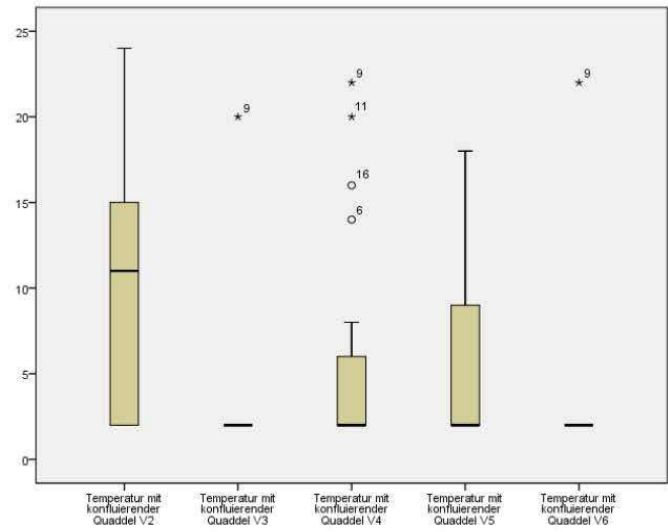


Figure 1 CTT_B: Boxplot, Visits

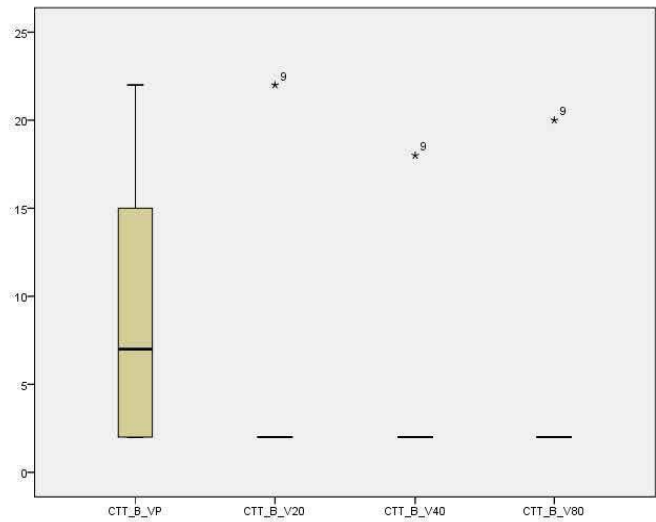


Figure 2 CTT_B: Boxplot, Dose

2.2.2 Primary Endpoint- Tests of Significance

Table 6 CTT_B: Wilcoxon-Test, p-value, Compare visits

Zeitpunkt	CTT_B
V3 vs. V6	0,317
V3 vs. V5	0,028
V3 vs. V4	0,027
V4 vs. V6	0,043
V4 vs. V5	0,875
V5 vs. V6	0,034

Table 7 CTT_B: Wilcoxon-Test, p-value, Compare dose

Dosis	CTT_B
Placebo vs. 80 mg	0,002
Placebo vs. 40 mg	0,002
Placebo vs. 20 mg	0,003
20 mg vs. 40 mg	0,317
20 mg vs. 80 mg	0,317
40 mg vs. 80 mg	0,317

Table 8 CTT_B: Friedman Test, visits

Statistik für Test ^a	
N	20
Chi-Quadrat	8,920
df	3
Asymptotische Signifikanz	,030

a. Friedman-Test

Table 9 CTT_B: Friedman Test, dose

Statistik für Test ^a	
N	20
Chi-Quadrat	32,920
df	3
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Friedman-Test

2.3 Secondary Endpoints- Descriptive Statistics

2.3.1 Appearance of wheals

Table 10 WhealYes_No: Frequency Table, Visits

WhealYes_No				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
WhealYes_No_V2				
Gültig 0 ja	20	100,0	100,0	100,0
WhealYes_No_V3				
Gültig 0 ja	10	50,0	50,0	50,0
1 nein	10	50,0	50,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
WhealYes_No_V4				
Gültig 0 ja	14	70,0	70,0	70,0
1 nein	6	30,0	30,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
WhealYes_No_V5				
Gültig 0 ja	12	60,0	60,0	60,0
1 nein	8	40,0	40,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
WhealYes_No_V6				
Gültig 0 ja	8	40,0	40,0	40,0
1 nein	12	60,0	60,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	

2.3.2 Wheal Morphology

Tabelle 11 Wheal_Morphology: Descriptive Statistics, Visits

		Statistiken				
		Wheal_Morpho logy_V2	Wheal_Morpho logy_V3	Wheal_Morpho logy_V4	Wheal_Morpho logy_V5	Wheal_Morpho logy_V6
N	Gültig	20	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0	0
Median		,00	1,50	1,00	1,00	2,00
Minimum		0	1	0	0	0
Maximum		1	2	2	2	2
Perzentile	25	,00	1,00	,00	,00	1,00
	50	,00	1,50	1,00	1,00	2,00
	75	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00

Tabelle 12 Wheal_Morphology: Frequency Table, Visits

Wheal_Morphology				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Wheal_Morphology_V2				
Gültig 0	11	55,0	55,0	55,0
1	9	45,0	45,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
Wheal_Morphology_V3				
Gültig 1	10	50,0	50,0	50,0
2	10	50,0	50,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
Wheal_Morphology_V4				
Gültig 0	6	30,0	30,0	30,0
1	8	40,0	40,0	70,0
2	6	30,0	30,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
Wheal_Morphology_V5				
Gültig 0	7	35,0	35,0	35,0
1	5	25,0	25,0	60,0
2	8	40,0	40,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
Wheal_Morphology_V6				
Gültig 0	1	5,0	5,0	5,0
1	7	35,0	35,0	40,0
2	12	60,0	60,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	

Tabelle 13 Wheal_Morphology: Descriptive Statistics, Dose

		Statistiken			
		Wheal_Morpho logy_VP	Wheal_Morpho logy_V20	Wheal_Morpho logy_V40	Wheal_Morpho logy_V80
N	Gültig	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		1,0500	1,5500	1,0000	1,5000
Median		1,0000	2,0000	1,0000	1,5000
Standardabweichung		,88704	,60481	,79472	,51299
Schiefe		-,104	-1,003	,000	,000
Kurtosis		-1,786	,189	-1,366	-2,235
Minimum		,00	,00	,00	1,00
Maximum		2,00	2,00	2,00	2,00
Perzentile	25	,0000	1,0000	,0000	1,0000
	50	1,0000	2,0000	1,0000	1,5000
	75	2,0000	2,0000	2,0000	2,0000

Tabelle 14 Wheal_Morphology: Frequency Table, Dose

Wheal_Morphology				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Wheal_Morphology_VP				
Gültig 0	7	35,0	35,0	35,0
1	5	25,0	25,0	60,0
2	8	40,0	40,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
Wheal_Morphology_V20				
Gültig 0	1	5,0	5,0	5,0
1	7	35,0	35,0	40,0
2	12	60,0	60,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
Wheal_Morphology_V40				
Gültig 0	6	30,0	30,0	30,0
1	8	40,0	40,0	70,0
2	6	30,0	30,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	
Wheal_Morphology_V80				
1	10	50,0	50,0	50,0
2	10	50,0	50,0	100,0
Gesamt	20	100,0	100,0	

2.3.3 Wheal Size

Table 15 Wheal_Size: Descriptive Statistics, Visits

		Statistiken				
		Wheal_Size_V2	Wheal_Size_V3	Wheal_Size_V4	Wheal_Size_V5	Wheal_Size_V6
N	Gültig	20	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0	0
Mittelwert		25,4250	4,7000	13,7250	14,6750	5,1750
Median		25,0000	,7500	5,2500	3,7500	,0000
Standardabweichung		11,18890	7,10337	15,73253	16,88294	10,16091
Schiefe		,117	1,499	,835	,545	2,332
Kurtosis		-1,299	,866	-,998	-1,652	4,861
Minimum		10,00	,00	,00	,00	,00
Maximum		45,00	21,00	41,50	41,00	36,50
Perzentile	25	13,8750	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	25,0000	,7500	5,2500	3,7500	,0000
	75	34,6250	5,3750	30,3750	33,8750	5,3750

Table 16 Wheal_Size: Descriptive Statistics, Dose

		Statistiken			
		Wheal_Size_VP	Wheal_Size_V20	Wheal_Size_V40	Wheal_Size_V80
N	Gültig	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		24,3500	5,6250	4,0500	4,2500
Median		31,0000	2,2500	,0000	,0000
Standardabweichung		15,61216	9,85670	8,50836	7,46130
Schiefe		-,516	2,382	3,404	1,563
Kurtosis		-1,395	5,299	12,838	,818
Minimum		,00	,00	,00	,00
Maximum		41,50	36,50	37,00	21,00
Perzentile	25	8,0000	,0000	,0000	,0000
	50	31,0000	2,2500	,0000	,0000
	75	39,0000	5,7500	4,0000	5,0000

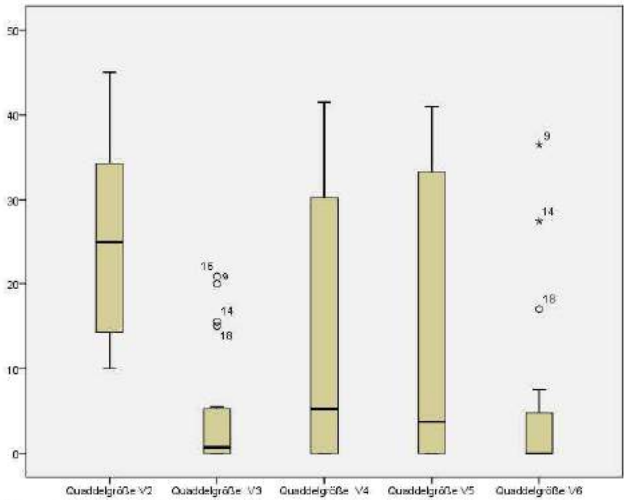


Figure 3 Wheal_Size: Boxplot, Visits

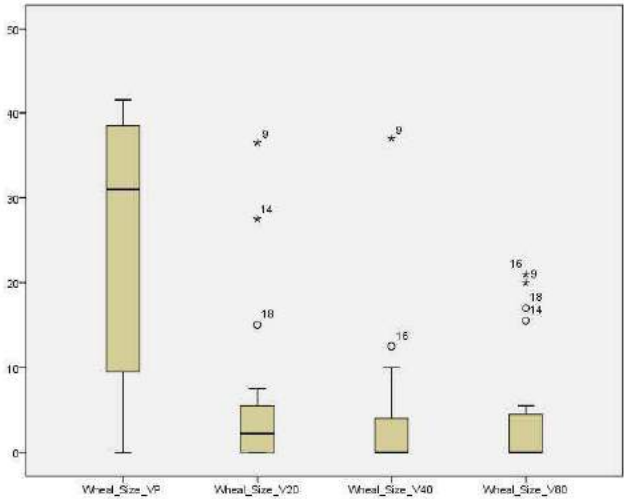


Figure 4 Wheal_Size: Boxplot, Dose

2.3.4 Erythema

Table 17 Erythema: Descriptive Statistics, Visits

		Statistiken				
		Erythema_V2	Erythema_V3	Erythema_V4	Erythema_V5	Erythema_V6
N	Gültig	20	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0	0
Mittelwert		40,5250	32,4750	35,6500	33,6500	32,3750
Median		38,7500	35,0000	33,5000	35,0000	33,7500
Standardabweichung		10,96823	11,52397	12,37155	12,27760	11,09513
Schiefe		1,741	-1,343	,368	-,961	-,548
Kurtosis		4,456	1,629	,830	1,487	-,105
Minimum		25,00	4,00	12,50	2,50	7,50
Maximum		75,00	48,50	65,00	56,50	49,50
Perzentile	25	33,8750	29,3750	30,8750	31,1250	23,7500
	50	38,7500	35,0000	33,5000	35,0000	33,7500
	75	42,5000	39,2500	42,5000	41,7500	40,0000

Table 18 Erythema: Descriptive Statistics, Dose

		Statistiken			
		Erythema_VP	Erythema_V20	Erythema_V40	Erythema_V80
N	Gültig	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		35,1250	32,9000	34,1750	31,9500
Median		36,2500	34,5000	33,5000	34,2500
Standardabweichung		14,11501	9,92949	10,30492	12,52356
Schiefe		-,301	-,869	-,344	-,946
Kurtosis		,963	1,358	1,172	,219
Minimum		2,50	7,50	12,50	4,00
Maximum		65,00	48,50	56,50	49,50
Perzentile	25	31,2500	28,1250	30,7500	24,3750
	50	36,2500	34,5000	33,5000	34,2500
	75	42,3750	37,7500	42,1250	40,0000

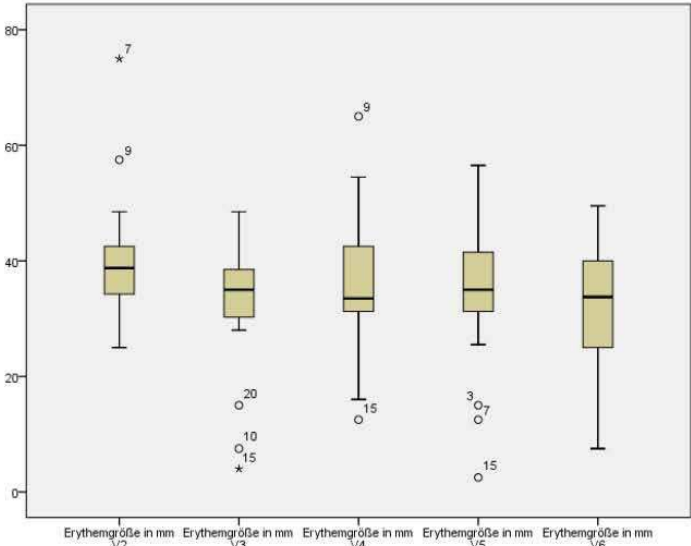


Figure 5 Erythema: Boxplot, Visits

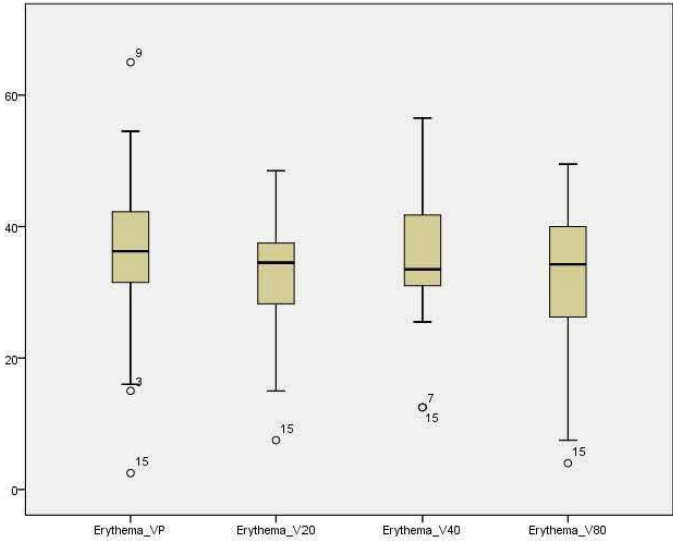


Figure 6 Erythema: Boxplot, Dose

2.3.5 Pruritus

Table 19 Pruritus: Descriptive Statistics, Visits

		Statistiken				
		Pruritus_V2	Pruritus_V3	Pruritus_V4	Pruritus_V5	Pruritus_V6
N	Gültig	20	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0	0
Median		2,00	,50	1,00	1,00	,00
Minimum		0	0	0	0	0
Maximum		3	2	3	3	2
Perzentile	25	1,00	,00	,00	,00	,00
	50	2,00	,50	1,00	1,00	,00
	75	2,75	1,00	2,00	2,75	1,00

Table 20 Pruritus: Frequency Table, Visits

Pruritus					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Pruritus_V2					
Gültig	0 no itch	4	20,0	20,0	20,0
	1 mild	2	10,0	10,0	30,0
	2 moderate	9	45,0	45,0	75,0
	3 severe	5	25,0	25,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Pruritus_V3					
Gültig	0 no itch	10	50,0	50,0	50,0
	1 mild	7	35,0	35,0	85,0
	2 moderate	3	15,0	15,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Pruritus_V4					
Gültig	0 no itch	7	35,0	35,0	35,0
	1 mild	5	25,0	25,0	60,0
	2 moderate	6	30,0	30,0	90,0
	3 severe	2	10,0	10,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Pruritus_V5					
Gültig	0 no itch	8	40,0	40,0	40,0
	1 mild	4	20,0	20,0	60,0
	2 moderate	3	15,0	15,0	75,0
	3 severe	5	25,0	25,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Pruritus_V6					
Gültig	0 no itch	13	65,0	65,0	65,0
	1 mild	6	30,0	30,0	95,0
	2 moderate	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	

Table 21 Pruritus: Descriptive Statistics, Dose

Statistiken					
		Pruritus_VP	Pruritus_V20	Pruritus_V40	Pruritus_V80
N	Gültig	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0
Median		,0000	2,0000	,0000	,0000
Minimum		,00	,00	,00	,00
Maximum		2,00	3,00	2,00	3,00
Perzentile	25	1,2500	,0000	,0000	,0000
	50	2,0000	,0000	,0000	,5000
	75	3,0000	1,0000	1,0000	1,0000

Table 22 Pruritus: Frequency Table, Dose

Pruritus					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Pruritus_VP					
Gültig	0 no itch	3	15,0	15,0	15,0
	1 mild	2	10,0	10,0	25,0
	2 moderate	9	45,0	45,0	70,0
	3 severe	6	30,0	30,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Pruritus_V20					
Gültig	0 no itch	13	65,0	65,0	65,0
	1 mild	6	30,0	30,0	95,0
	2 moderate	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Pruritus_V40					
Gültig	0 no itch	12	60,0	60,0	60,0
	1 mild	7	35,0	35,0	95,0
	3 severe	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Pruritus_V80					
Gültig	0 no itch	10	50,0	50,0	50,0
	1 mild	7	35,0	35,0	85,0
	2 moderate	3	15,0	15,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	

2.3.6 Burning

Table 23 Burning: Descriptive Statistics, Visits

		Statistiken				
		Burning_V2	Burning_V3	Burning_V4	Burning_V5	Burning_V6
N	Gültig	20	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0	0
Median		,00	,00	,00	,00	,00
Minimum		0	0	0	0	0
Maximum		3	2	1	2	2
Perzentile	25	,00	,00	,00	,00	,00
	50	,00	,00	,00	,00	,00
	75	,75	,00	,00	,00	,00

Table 24 Burning: Frequency Table, Visits

		Burning			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Burning_V2					
Gültig	0 no burning	15	75,0	75,0	75,0
	1 mild	2	10,0	10,0	85,0
	2 moderate	2	10,0	10,0	95,0
	3 severe	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Burning_V3					
Gültig	0 no burning	18	90,0	90,0	90,0
	1 mild	1	5,0	5,0	95,0
	2 moderate	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Burning_V4					
Gültig	0 no burning	16	80,0	80,0	80,0
	1 mild	4	20,0	20,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Burning_V5					
Gültig	0 no burning	17	85,0	85,0	85,0
	1 mild	1	5,0	5,0	90,0
	2 moderate	2	10,0	10,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Burning_V6					
Gültig	0 no burning	17	85,0	85,0	85,0
	1 mild	2	10,0	10,0	95,0
	2 moderate	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	

Table 25 Burning: Descriptive Statistics, Dose

		Statistiken			
		Burning_VP	Burning_V20	Burning_V40	Burning_V80
N	Gültig	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0
Median		,0000	,0000	,0000	,0000
Minimum		,00	,00	,00	,00
Maximum		2,00	2,00	1,00	2,00
Perzentile	25	,0000	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	,0000	,0000	,0000
	75	1,0000	,0000	,0000	,0000

Table 26 Burning: Frequency Table, Dose

		Burning			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Burning_VP					
Gültig	0 no burning	14	70,0	70,0	70,0
	1 mild	4	20,0	20,0	90,0
	2 moderate	2	10,0	10,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Burning_V20					
Gültig	0 no burning	18	90,0	90,0	90,0
	1 mild	1	5,0	5,0	95,0
	2 moderate	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Burning_V40					
Gültig	0 no burning	19	95,0	95,0	95,0
	1 mild	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	
Burning_V80					
Gültig	0 no burning	17	85,0	85,0	85,0
	1 mild	2	10,0	10,0	95,0
	2 moderate	1	5,0	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	100,0	

2.3.7 NTOQ

Table 27 NTOQ: Descriptive Statistics, Visits

		Statistiken				
		NTOQ_V2	NTOQ_V3	NTOQ_V4	NTOQ_V5	NTOQ_V6
N	Gültig	20	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0	0
Mittelwert		19,20	8,40	13,70	12,90	7,90
Median		21,00	8,00	12,00	13,00	4,00
Standardabweichung		6,135	5,134	8,367	8,472	6,373
Schiefe		-,369	1,662	,424	,238	1,666
Kurtosis		-,725	3,367	-1,076	-1,663	2,128
Minimum		6	4	4	4	4
Maximum		28	24	28	26	26
Perzentile	25	14,00	4,00	5,00	4,00	4,00
	50	21,00	8,00	12,00	13,00	4,00
	75	24,00	10,00	19,50	21,50	11,50

Table 28 NTOQ: Descriptive Statistics, Dose

		Statistiken			
		NTOQ_VP	NTOQ_V20	NTOQ_V40	NTOQ_V80
N	Gültig	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		18,0000	9,6000	8,6000	6,7000
Median		20,0000	8,0000	4,0000	4,0000
Standardabweichung		7,56724	6,10780	6,19338	5,03775
Schiefe		-,408	1,159	1,141	2,523
Kurtosis		-1,087	1,104	,327	6,999
Minimum		4,00	4,00	4,00	4,00
Maximum		28,00	26,00	24,00	24,00
Perzentile	25	10,5000	4,0000	4,0000	4,0000
	50	20,0000	8,0000	4,0000	4,0000
	75	24,0000	15,0000	13,5000	7,5000

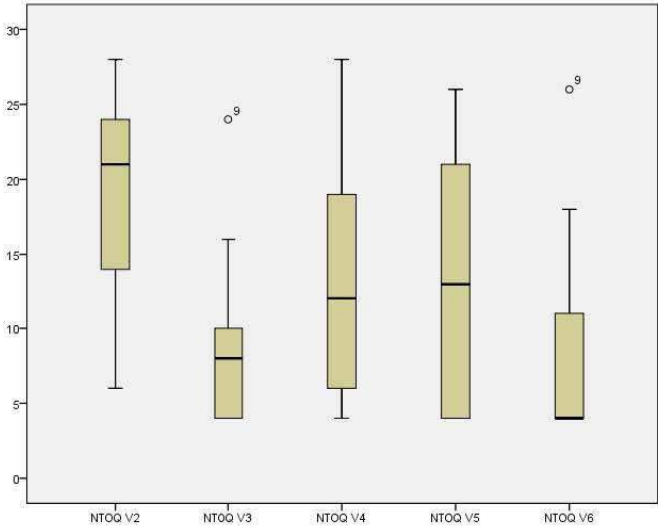


Figure 7 NTOQ: Boxplot, Visits

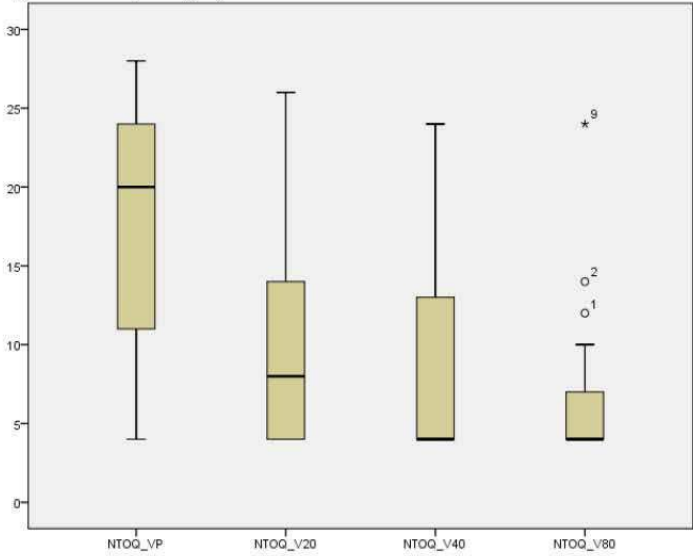


Figure 8 NTOQ: Boxplot, Dose

2.3.8 CTT A

Table 29 CTT A: Descriptive Statistics, Visits

		CTT_A_V2	CTT_A_V3	CTT_A_V4	CTT_A_V5	CTT_A_V6
N	Gültig	20	13	15	13	8
	Fehlend	0	7	5	7	12
Mittelwert		17,30	8,77	15,07	15,69	11,75
Median		19,00	8,00	16,00	18,00	12,00
Standardabweichung		6,292	4,935	7,314	6,524	6,714
Schiefe		-,273	1,795	,419	-,485	,597
Kurtosis		-,678	3,689	-1,111	-,970	,217
Minimum		4	4	6	4	4
Maximum		27	22	27	24	24
Perzentile	25	12,00	6,00	8,00	11,00	5,00
	50	19,00	8,00	16,00	18,00	12,00
	75	22,00	11,00	22,00	22,00	15,50

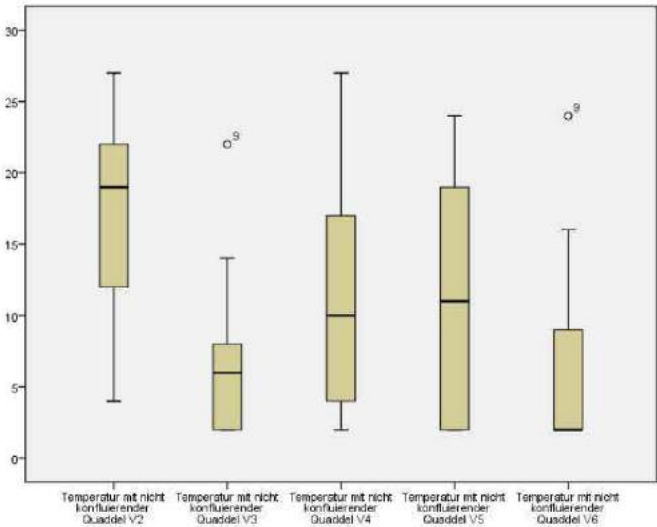


Figure 9 CTT_A: Boxplot, Visits

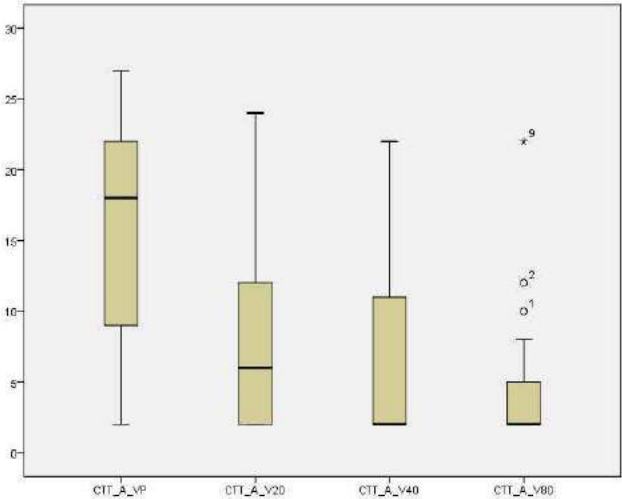


Figure 10 CTT_A: Boxplot, Dose

2.3.9 LZOQ

Table 30 LZOQ: Descriptive Statistics, Visits

		Statistiken				
		LZOQ_V2	LZOQ_V3	LZOQ_V4	LZOQ_V5	LZOQ_V6
N	Gültig	13	19	18	16	19
	Fehlend	7	1	2	4	1
Mittelwert		110,77	213,16	168,33	187,50	227,37
Median		90,00	240,00	150,00	180,00	240,00
Standardabweichung		70,765	94,813	97,151	104,785	78,940
Schiefe		,886	-,839	,172	-,185	-,447
Kurtosis		-,154	-,782	-1,418	-1,562	-1,472
Minimum		30	30	30	30	90
Maximum		240	300	300	300	300
Perzentile	25	60,00	120,00	90,00	97,50	150,00
	50	90,00	240,00	150,00	180,00	240,00
	75	150,00	300,00	277,50	300,00	300,00

Table 31 LZOQ: Descriptive Statistics, Dose

		Statistiken			
		LZOQ_VP	LZOQ_V20	LZOQ_V40	LZOQ_V80
N	Gültig	15	19	19	19
	Fehlend	5	1	1	1
Mittelwert		110,0000	216,3158	230,5263	224,2105
Median		90,0000	240,0000	240,0000	270,0000
Standardabweichung		83,83658	80,36103	77,49363	94,00448
Schiefe		1,234	-,697	-,561	-,808
Kurtosis		,998	-,243	-1,277	-1,058
Minimum		30,00	30,00	90,00	60,00
Maximum		300,00	300,00	300,00	300,00
Perzentile	25	30,0000	150,0000	180,0000	120,0000
	50	90,0000	240,0000	240,0000	270,0000
	75	150,0000	300,0000	300,0000	300,0000

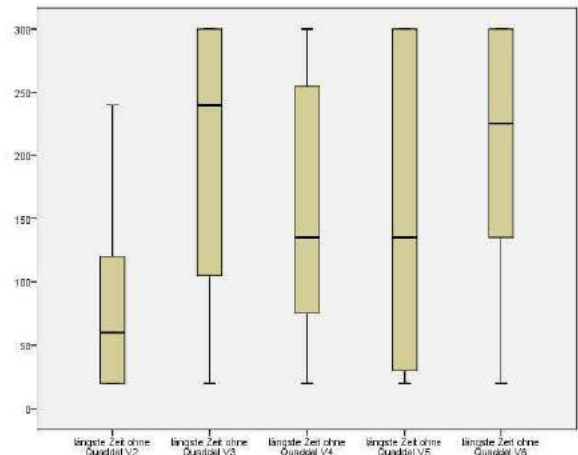


Figure 11 LZOQ: Boxplot, Visits

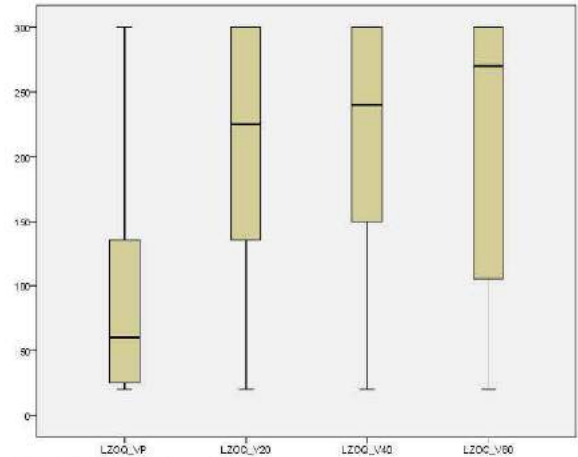


Figure 12 LZOQ: Boxplot, Dose

2.3.10 CSTT A

Table 32 CSTT A: Descriptive Statistics, Visits

		CSTT_A V2	CSTT_A V3	CSTT_A V4	CSTT_A V5	CSTT_A V6
N	Gültig	20	14	16	14	11
	Fehlend	0	6	4	6	9
Mittelwert		102,00	190,71	144,38	115,71	177,27
Median		90,00	225,00	135,00	105,00	180,00
Standardabweichung		78,109	97,465	82,136	80,548	67,689
Schiefe		1,021	-,358	,358	,483	-,820
Kurtosis		,225	-1,520	-,656	-,991	,986
Minimum		30	30	30	30	30
Maximum		270	300	300	270	270
Perzentile	25	30,00	90,00	67,50	30,00	150,00
	50	90,00	225,00	135,00	105,00	180,00
	75	150,00	277,50	202,50	187,50	240,00

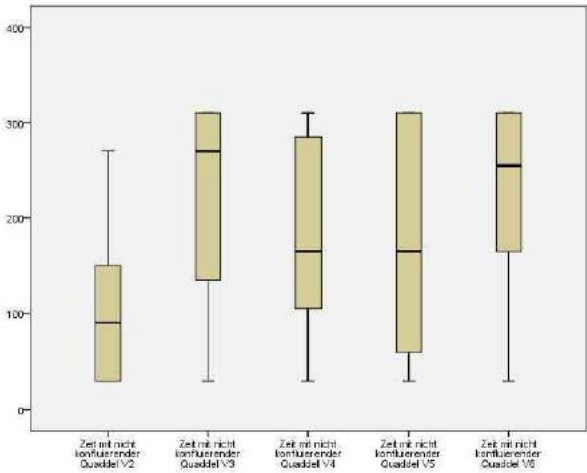


Figure 13 CSSTT_A: Boxplot, Visits

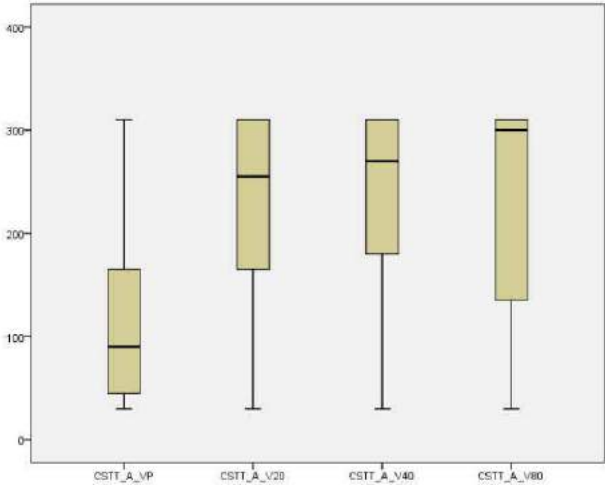


Figure 14 CSSTT_A: Boxplot, Dose

2.3.11 CSTT B

Table 33 Critical time: Appearance of wheals at different visits

	V3	V4	V5	V6
Confluent Wheals	2 (10%)	7 (35%)	8 (40%)	2 (10%)
Non confluent Wheals	14 (70%)	16 (80%)	14 (70%)	11 (55%)

Table 34 CSTT B: Descriptive Statistics, Visits

		CSTT_B_V2	CSTT_B_V3	CSTT_B_V4	CSTT_B_V5	CSTT_B_V6
N	Gültig	15	2	7	8	2
	Fehlend	5	18	13	12	18
Mittelwert		166,00	195,00	167,14	195,00	180,00
Median		150,00	195,00	150,00	240,00	180,00
Standardabweichung		86,255	63,640	99,283	97,541	169,706
Schiefe		,085		,605	-,532	
Kurtosis		-,738		-1,434	-1,990	
Minimum		30	150	60	60	60
Maximum		300	240	300	300	300
Perzentile	25	120,00	150,00	90,00	90,00	60,00
	50	150,00	195,00	150,00	240,00	180,00
	75	240,00		300,00	270,00	

Table 35 Critical time: Appearance of wheals at different dosevisits

	Placebo	20 mg	40 mg	80 mg
Confluent Wheals	14 (70%)	3 (15%)	1 (5%)	1 (5%)
Non confluent Wheals	19 (95%)	14 (70%)	11 (55%)	11 (55%)

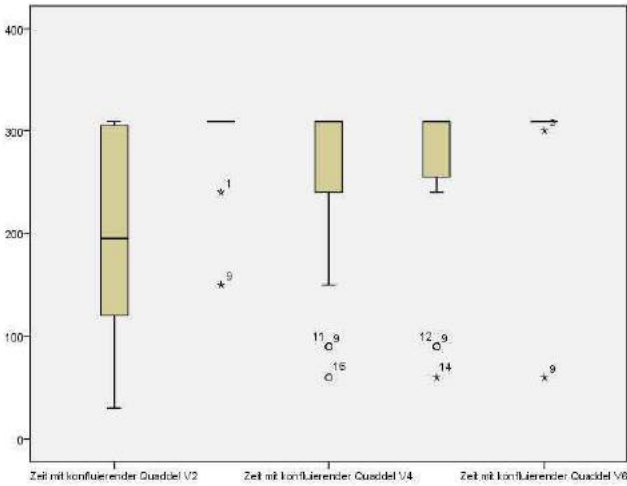


Figure 15 CSTT_B: Boxplot, Visits

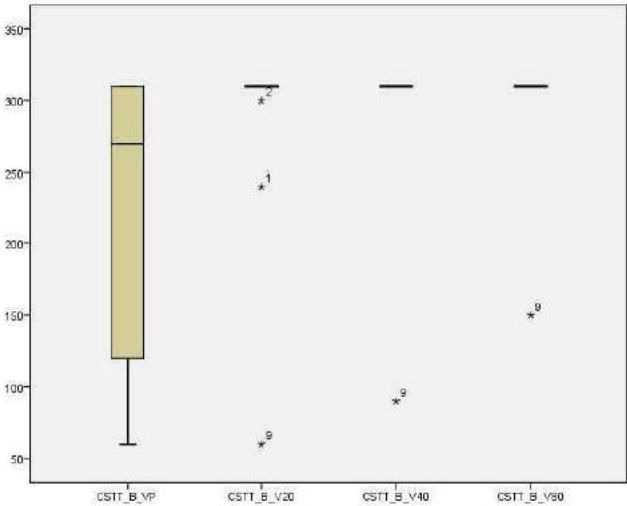


Figure 16 CSTT_B: Boxplot, Dose

2.4 Secondary Endpoints-Tests of Significance

2.4.1 Appearance of wheals

Table 36 WhealYes_No: McNemar-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	WhealYes_No
V3 vs. V6	0,687
V3 vs. V5	0,687
V3 vs. V4	0,219
V4 vs. V6	0,031
V4 vs. V5	0,754
V5 vs. V6	0,289

Table 37 WhealYes_No: McNemar-Test, p-value, compare dose

Dosis	WhealYes_No
Placebo vs. 80 mg	0,002
Placebo vs. 40 mg	0,021
Placebo vs. 20 mg	0,125
20 mg vs. 40 mg	0,250
20 mg vs. 80 mg	0,375
40 mg vs. 80 mg	0,625

2.4.2 Wheal Morphology

Tabelle 38 Wheal Morphology: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	Wheal Morphology
V3 vs. V6	1,000
V3 vs. V5	0,039
V3 vs. V4	0,021
V4 vs. V6	0,004
V4 vs. V5	1,000
V5 vs. V6	0,065

Tabelle 39 Wheal Morphology: Wilcoxon-Test, p-value, compare dosevisits

Dosis	Wheal Morphology
Placebo vs. 80 mg	0,000
Placebo vs. 40 mg	0,000
Placebo vs. 20 mg	0,001
20 mg vs. 40 mg	0,250
20 mg vs. 80 mg	0,219
40 mg vs. 80 mg	0,375

Tabelle 40 Wheal Morphology: Friedman Test (df=3); visits

	Wheal Morphology
Chi-Square	12,213
p-Value	0,007

Tabelle 41 Wheal Morphology: Friedman Test (df=3); dose

	Wheal Morphology
Chi-Square	28,451
p-Value	0,000

2.4.3 Wheal Size

Table 42 Wheal Size: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	Wheal_size
V3 vs. V6	0,906
V3 vs. V5	0,017
V3 vs. V4	0,020
V4 vs. V6	0,028
V4 vs. V5	0,811
V5 vs. V6	0,008

Table 43 Wheal Size: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	Wheal_size
Placebo vs. 80 mg	0,000
Placebo vs. 40 mg	0,000
Placebo vs. 20 mg	0,000
20 mg vs. 40 mg	0,432
20 mg vs. 80 mg	0,239
40 mg vs. 80 mg	0,838

Table 44 Wheal Size: Friedman Test (df=3); visits

	Wheal_size
Chi-Square	9,549
p-Value	0,023

Table 45 Wheal Size: Friedman Test (df=3); dose

	Wheal_size
Chi-Square	30,490
p-Value	0,000

2.4.4 Erythema

Tabelle 46 Erythema: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	Erythema
V3 vs. V6	0,845
V3 vs. V5	0,278
V3 vs. V4	0,112
V4 vs. V6	0,130
V4 vs. V5	0,658
V5 vs. V6	0,296

Tabelle 47 Erythema: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	Erythema
Placebo vs. 80 mg	0,108
Placebo vs. 40 mg	0,904
Placebo vs. 20 mg	0,295
20 mg vs. 40 mg	0,198
20 mg vs. 80 mg	0,360
40 mg vs. 80 mg	0,254

Tabelle 48 Erythema: Friedman Test (df=3); visits

	Erythema
Chi-Square	2,025
p-Value	0,567

Tabelle 49 Erythema: Friedman Test (df=3); dose

	Erythema
Chi-Square	2,147
p-Value	0,542

2.4.5 Pruritus

Table 50 Pruritus: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	Pruritus
V3 vs. V6	0,219
V3 vs. V5	0,424
V3 vs. V4	0,063
V4 vs. V6	0,004
V4 vs. V5	0,804
V5 vs. V6	0,146

Table 51 Pruritus: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	Pruritus
Placebo vs. 80 mg	0,003
Placebo vs. 40 mg	0,001
Placebo vs. 20 mg	0,001
20 mg vs. 40 mg	1,000
20 mg vs. 80 mg	0,219
40 mg vs. 80 mg	0,687

Tabelle 52 Pruritus: Friedman Test (df=3); visits

	Pruritus
Chi-Square	8,825
p-Value	0,032

Tabelle 53 Pruritus: Friedman Test (df=3); dose

	Pruritus
Chi-Square	26,650
p-Value	0,000

2.4.6 Burning

Tabelle 54 Burning: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	Burning
V3 vs. V6	1,000
V3 vs. V5	1,000
V3 vs. V4	1,000
V4 vs. V6	1,000
V4 vs. V5	1,000
V5 vs. V6	1,000

Tabelle 55 Burning: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	Burning
Placebo vs. 80 mg	0,453
Placebo vs. 40 mg	0,031
Placebo vs. 20 mg	0,375
20 mg vs. 40 mg	1,000
20 mg vs. 80 mg	1,000
40 mg vs. 80 mg	0,500

Tabelle 56 Burning: Friedman Test (df=3); visits

	Burning
Chi-Square	0,420
p-Value	0,936

Tabelle 57 Burning: Friedman Test (df=3); dose

	Burning
Chi-Square	7,020
p-Value	0,071

2.4.7 NTOQ

Table 58 NTOQ: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	NTOQ
V3 vs. V6	0,430
V3 vs. V5	0,017
V3 vs. V4	0,006
V4 vs. V6	0,007
V4 vs. V5	0,744
V5 vs. V6	0,008

Table 59 NTOQ: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	NTOQ
Placebo vs. 80 mg	0,000
Placebo vs. 40 mg	0,000
Placebo vs. 20 mg	0,000
20 mg vs. 40 mg	0,374
20 mg vs. 80 mg	0,003
40 mg vs. 80 mg	0,040

Table 60 NTOQ: Friedman Test (df=3); visits

	NTOQ
Chi-Square	13,218
p-Value	0,004

Table 61 NTOQ: Friedman Test (df=3); dose

	NTOQ
Chi-Square	41,836
p-Value	0,000

2.4.8 CTT A

Tabelle 62 CTT A: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	CTT A
V3 vs. V6	0,430
V3 vs. V5	0,017
V3 vs. V4	0,006
V4 vs. V6	0,007
V4 vs. V5	0,744
V5 vs. V6	0,008

Tabelle 63 CTT A: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	CTT A
Placebo vs. 80 mg	0,000
Placebo vs. 40 mg	0,000
Placebo vs. 20 mg	0,000
20 mg vs. 40 mg	0,374
20 mg vs. 80 mg	0,003
40 mg vs. 80 mg	0,040

Tabelle 64 CTT A: Friedman Test (df=3); visits

	CTT A
Chi-Square	13,218
p-Value	0,004

Tabelle 65 CTT A: Friedman Test (df=3); dose

	CTT A
Chi-Square	41,836
p-Value	0,000

2.4.9 LZOQ

Tabelle 66 LZOQ: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	LZOQ
V3 vs. V6	0,507
V3 vs. V5	0,092
V3 vs. V4	0,058
V4 vs. V6	0,012
V4 vs. V5	0,888
V5 vs. V6	0,018

Tabelle 67 LZOQ: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	LZOQ
Placebo vs. 80 mg	0,000
Placebo vs. 40 mg	0,000
Placebo vs. 20 mg	0,000
20 mg vs. 40 mg	0,488
20 mg vs. 80 mg	0,704
40 mg vs. 80 mg	0,905

Tabelle 68 LZOQ: Friedman Test (df=3); visits

	LZOQ
Chi-Square	8,494
p-Value	0,037

Tabelle 69 LZOQ: Friedman Test (df=3); dose

	LZOQ
Chi-Square	27,831
p-Value	0,000

2.4.10 CSTT A

Tabelle 70 CSTT A: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	CSTT A
V3 vs. V6	0,550
V3 vs. V5	0,078
V3 vs. V4	0,061
V4 vs. V6	0,016
V4 vs. V5	1,000
V5 vs. V6	0,018

Tabelle 71 CSTT A: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	CSTT A
Placebo vs. 80 mg	0,000
Placebo vs. 40 mg	0,000
Placebo vs. 20 mg	0,000
20 mg vs. 40 mg	0,489
20 mg vs. 80 mg	0,801
40 mg vs. 80 mg	0,906

Tabelle 72 CSTT A: Friedman Test (df=3); visits

	CSTT A
Chi-Square	8,494
p-Value	0,037

Tabelle 73 CSTT A: Friedman Test (df=3); dose

	CSTT A
Chi-Square	27,831
p-Value	0,000

2.4.11 CSTT B

Table 74 CSTT B: Wilcoxon-Test, p-value, compare visits

Zeitpunkt	CSTT_B
V3 vs. V6	0,593
V3 vs. V5	0,050
V3 vs. V4	0,018
V4 vs. V6	0,091
V4 vs. V5	0,916
V5 vs. V6	0,030

Table 75 CSTT B: Wilcoxon-Test, p-value, compare dose

Dosis	CSTT_B
Placebo vs. 80 mg	0,001
Placebo vs. 40 mg	0,001
Placebo vs. 20 mg	0,003
20 mg vs. 40 mg	0,109
20 mg vs. 80 mg	0,109
40 mg vs. 80 mg	0,317

Table 76 CSTT B: Friedman Test (df=3); visits

	CSTT_B
Chi-Square	9,710
p-Value	0,021

Table 77 CSTT B: Friedman Test (df=3); dose

	CSTT_B
Chi-Square	33,968
p-Value	0,000

2.5 List of Variables

Variable	Definition
NTOQ_V2	Lowest temperature without wheals, Visit 2 (same for visit 3...6)
CTT_A_V2	Critical Temperature non confluent wheals, Visit 2 (same for visit 3...6)
CTT_B_V2	Critical Temperature confluent wheals, Visit 2 (same for visit 3...6)
LZOQ_V2	Longest time without wheals, Visit 2 (same for visit 3...6)
CSTT_A_V2	Critical Time non confluent wheals, Visit 2 (same for visit 3...6)
CSTT_B_V2	Critical Time confluent wheals, Visit 2 (same for visit 3...6)

2.6 Adverse Events

Tabelle 78 Cross Table: dose*Intensity

		Intensity				Total
		leicht	mäßig	3	schwer	
dose	Screening	4	6	1	1	12
	0 mg = Placebo	0	1	0	0	1
	20mg	2	3	0	0	5
	40mg	3	4	0	0	7
	80mg	1	3	0	0	4
Total		10	17	1	1	29

Tabelle 79 Cross Table: dose*Therapy

		Therapy		Total
		Therapie	Andere	
dose	Screening	4	8	12
	0 mg = Placebo	0	1	1
	20mg	2	3	5
	40mg	1	6	7
	80mg	1	3	4
Total		8	21	29

Tabelle 80 Cross Table: dose*Outcome

		Outcome		Total
		vollständig abgeklungen	tolerierbar bestehend	
dose	Screening	8	4	12
	0 mg = Placebo	1	0	1
	20mg	4	1	5
	40mg	7	0	7
	80mg	4	0	4
Total		24	5	29

Tabelle 81 Cross Table: dose*Relation Studydrug

		Relation Studydrug			Total
		wahrscheinlich	unwahrscheinlich h	nicht beurteilbar	
dose	Screening	3	9	0	12
	0 mg = Placebo	0	1	0	1
	20mg	3	1	1	5
	40mg	1	4	2	7
	80mg	2	1	1	4
Total		9	16	4	29

Tabelle 82 Cross Table: Type of AE*dose

		dose					Total
		Screening	0 mg = Placebo	20mg	40mg	80mg	
Type of AE	Refluxbeschwerden	2	0	0	0	0	2
	Kopfschmerzen	1	0	1	2	0	4
	Müdigkeit	0	0	0	1	0	1
	Magenschmerzen	0	0	2	2	1	5
	Infekt der oberen Atemwege	1	0	1	0	0	2
	Hautausschlag	1	0	0	1	0	2
	Schwindel	2	0	0	1	0	3
	Obstipation	2	0	1	0	0	3
	Lumboischialgie	2	0	0	0	0	2
	Bronchitis/Laryngitis	0	0	0	0	3	3
	Unruhe	1	0	0	0	0	1
	Atemnot	0	1	0	0	0	1
Total		12	1	5	7	4	29

47

Tabelle 83 List of Adverse Events

Type	Duration	Intensity	Therapy	Outcome	Relation_studydrug	dose
Refluxbeschwerden	1,6	leicht	Andere	tolerierbar	bestehend	wahrscheinlich Screening
Refluxbeschwerden	4,1	mäßig	Therapie	tolerierbar	bestehend	unwahrscheinlich Screening
Kopfschmerzen	2	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	nicht beurteilbar 20mg
Kopfschmerzen	0,6	leicht	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich 40mg
Kopfschmerzen	1	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	wahrscheinlich Screening
Kopfschmerzen	0,4	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	nicht beurteilbar 40mg
Müdigkeit	0,6	leicht	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich 40mg
Magenschmerzen	0,6	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	wahrscheinlich 20mg
Magenschmerzen	0,3	leicht	Therapie	vollständig	abgeklungen	wahrscheinlich 80mg
Magenschmerzen	0,4	leicht	Andere	vollständig	abgeklungen	wahrscheinlich 20mg
Magenschmerzen	0,1	mäßig	Therapie	vollständig	abgeklungen	wahrscheinlich 40mg
Magenschmerzen	0,6	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich 40mg
Infekt der oberen Atemwege	0,9	leicht	Therapie	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich Screening
Infekt der oberen Atemwege	0,6	leicht	Therapie	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich 20mg
Hautausschlag	0,3	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	wahrscheinlich Screening
Hautausschlag	1,1	leicht	Andere	vollständig	abgeklungen	nicht beurteilbar 40mg
Schwindel	0,6	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich Screening
Schwindel	0,3	leicht	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich Screening
Schwindel	0,4	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich 40mg
Obstipation	9,9	mäßig	Therapie	tolerierbar	bestehend	wahrscheinlich 20mg
Obstipation	1,6	leicht	Andere	tolerierbar	bestehend	unwahrscheinlich Screening
Obstipation	0,3	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich Screening
Lumboischialgie	8	schwer	Therapie	tolerierbar	bestehend	unwahrscheinlich Screening
Lumboischialgie	7,7	2.5	Therapie	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich Screening
Bronchitis/Laryngitis	1,3	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich 80mg
Bronchitis/Laryngitis	1	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	wahrscheinlich 80mg
Bronchitis/Laryngitis	2	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	nicht beurteilbar 80mg
Unruhe	0,3	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich Screening
Atemnot	0,1	mäßig	Andere	vollständig	abgeklungen	unwahrscheinlich 0 mg = Placebo

48

2.7 Individual Reactions

2.7.1 CTT A

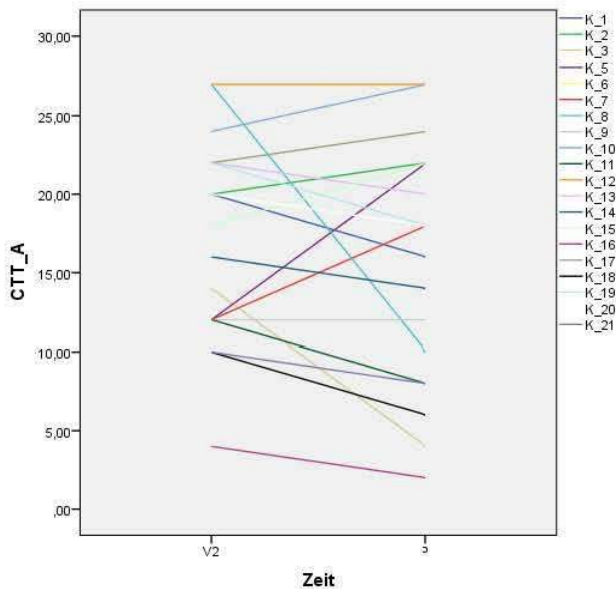


Abbildung 17 CTT_A: Baseline vs. Placebo

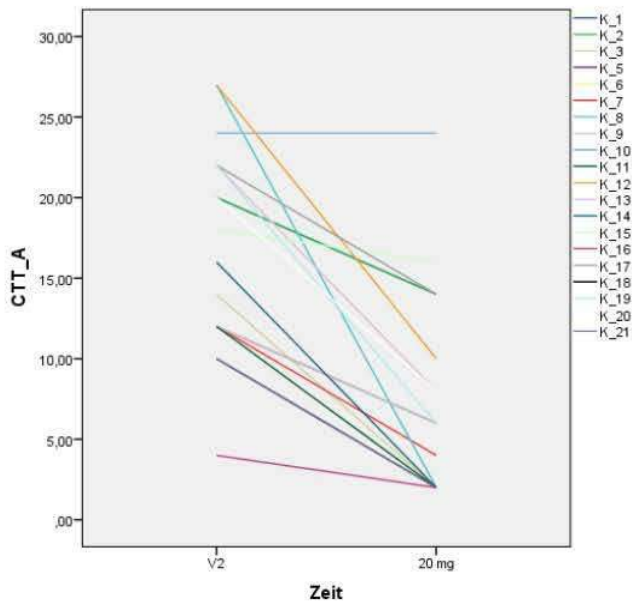


Abbildung 18 CTT_A: Baseline vs. 20 mg

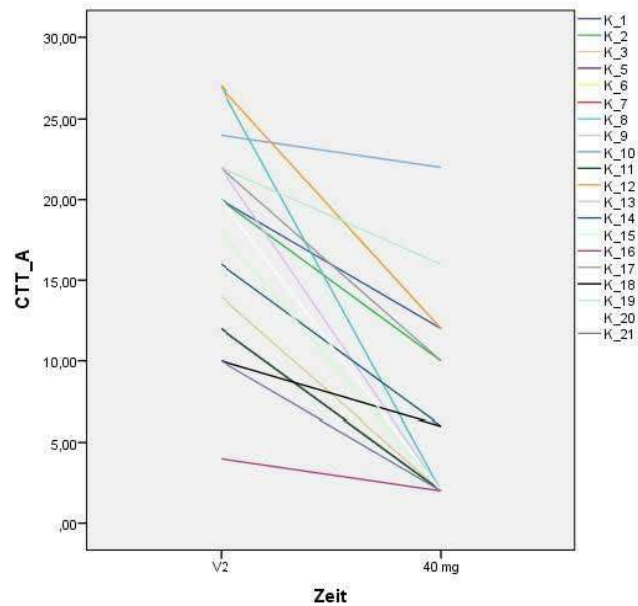


Abbildung 19 CTT_A: Baseline vs. 40 mg

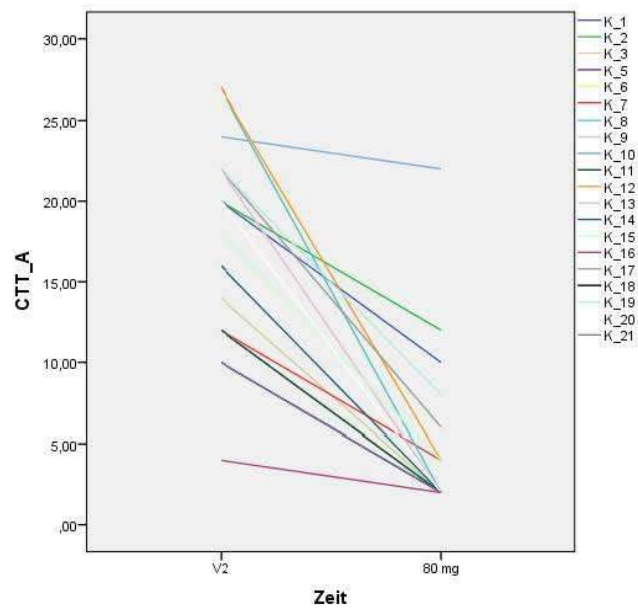


Abbildung 20 CTT_A: Baseline vs. 80 mg

2.7.2 CSTT A

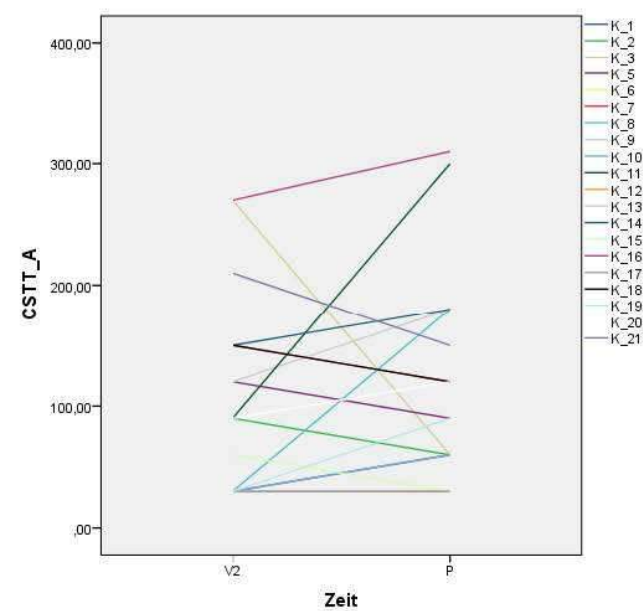


Abbildung 21 CSTT_A: Baseline vs. Placebo

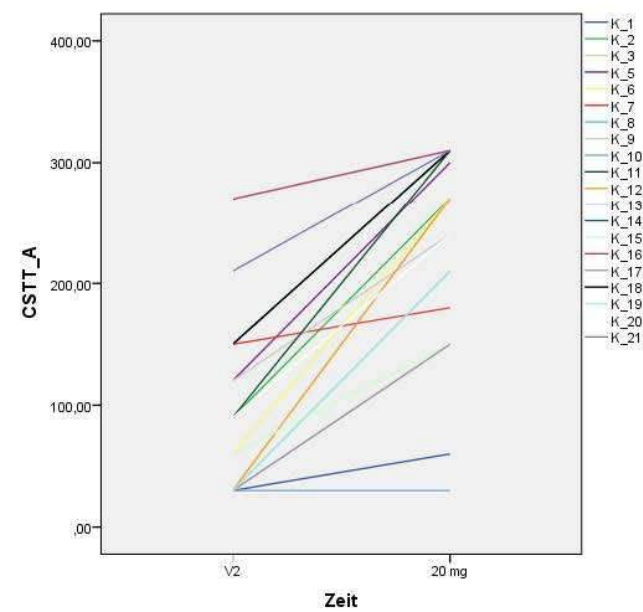


Abbildung 22 CSTT_A: Baseline vs. 20 mg

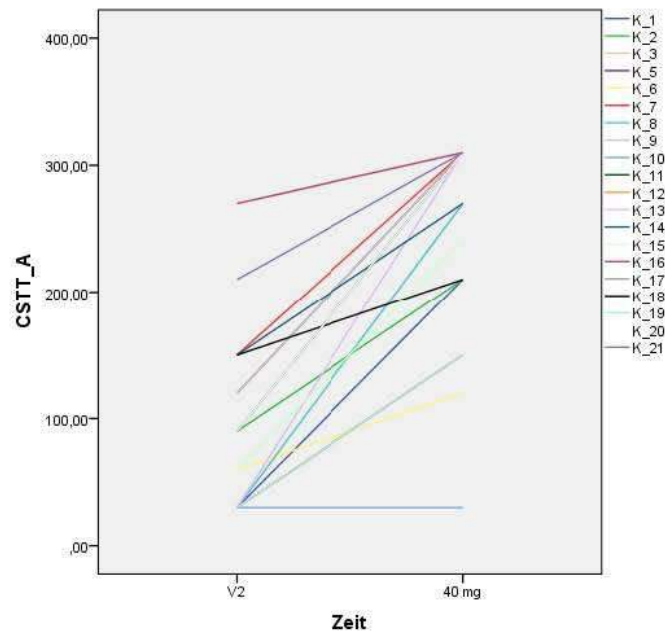


Abbildung 23 CSTT_A: Baseline vs. 40 mg

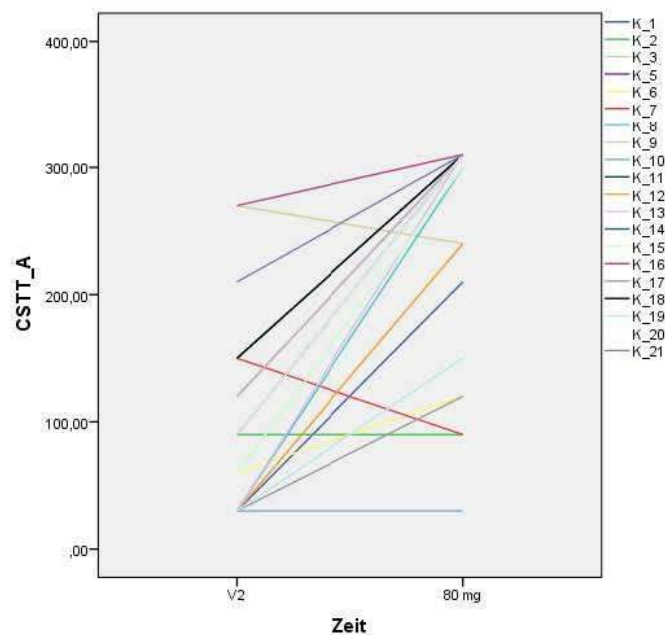


Abbildung 24 CSTT_A: Baseline vs. 80 mg

BUCUM

Analysis of Microdialysate Data

Prof. Dr. Peter Martus

Charité- Universitätsmedizin Berlin
Dpt. of Biostatistics and Clinical Epidemiology

Tables of Content	Page
1. Summary	3
2. Tables and Figures	4
2.1 Histamin_CBL	5
2.2 Histamin_PBL	8
2.3 Histamin_C20	11
2.4 Histamin_P20	14
2.5 Histamin_C1h	17
2.6 Histamin_P1h	20
2.7 IL8_CBL	23
2.8 IL8_PBL	26
2.9 IL8_C3h	29
2.10 IL8_P3h	32
2.11 IL6_CBL	35
2.12 IL6_PBL	38
2.13 IL6_C3h	41
2.14 IL6_P3h	44
2.15 TNFa_CBL	47
2.16 TNFa_PBL	50
2.17 TNFa_C3h	53
2.18 TNFa_P3h	56
3. Tests of Significance	59

1. Summary

This is an additional analysis of data from the BUCUM study which includes 18 inflammation markers which were measured at baseline, visit 3 and visit 6, but not on visit 4 and visit 5. According to the design of the study, these data can be analysed in a two period cross over design in contrast to the remaining variables measured at each visit which thus are obtained from a four period cross over design. Only doses 20 mg and 80 mg were used in this substudy.

As this was a secondary analysis no adjustment for multiple testing was applied. However, p-values below $0.05/18 = 0.003$ are significant using the Bonferroni correction. Moreover, parametric and non parametric analysis were done for each variable and each test. For the primary analysis - baseline adjusted dose comparison - the parametrical analysis was chosen as the relevant, for the simple comparisons vs screening the non parametrical analyses were chosen. For each comparison, both types of analysis are presented in the table in section 3.

The main analysis, comparison between 20mg and 80mg was significant only for one single variable, IL8_C3h (chapter 2.8, 3). However, values were reduced significantly for 20 mg compared to 80 mg and compared to the screening visit. Values at screening and after 80mg dose were not different!

From the remaining variables, significant differences to screening were observed for

Histamin_C1h:	significant reduction under dose 80mg compared to screening,
Histamin_P1h:	significant reduction under dose 80mg compared to screening,
IL8_P3h:	significant reduction under both doses compared to screening,
IL6_P3H:	significant reduction under dose 80mg compared to screening

Thus, in 4 out of 18 markers a significant reduction was observed for 80 mg, by chance only one significant result would have been expected. In each case, medication reduced the expression of the markers.

Peter Martus
Berlin, 2.11.2011

2.

Tables and Figures

2.1 Histamin_CBL**Table 1 Histamin_CBL: Descriptive Statistics**

		Histamin_CBL_V2	Histamin_CBL_V20	Histamin_CBL_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		20,95	16,9000	15,3684
Median		18,00	17,5000	14,0000
Standardabweichung		11,090	5,43769	8,21388
Minimum		8	8,00	5,00
Maximum		52	26,00	42,00
Perzentile	25	13,25	12,0000	10,0000
	50	18,00	17,5000	14,0000
	75	24,00	21,0000	18,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.097$

V80 vs. Screening, $p = 0.185$

V20 vs. V80, $p = 0.399$

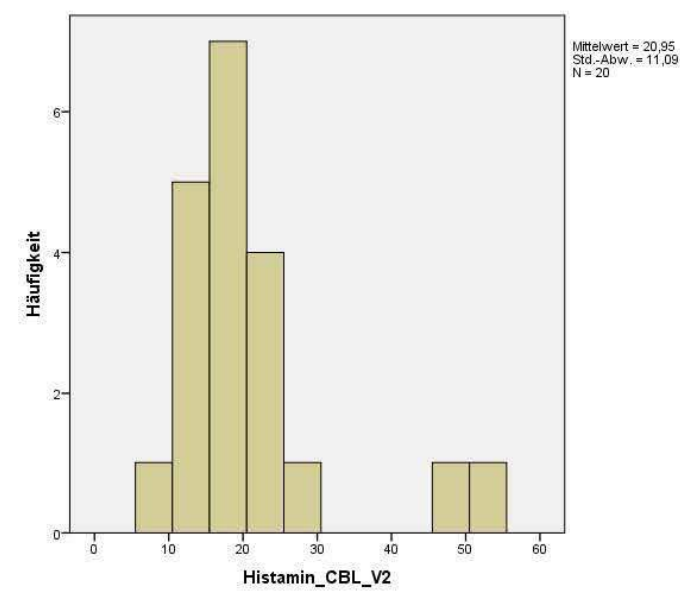


Figure 1 Histamin_CBL_V2: Histogram

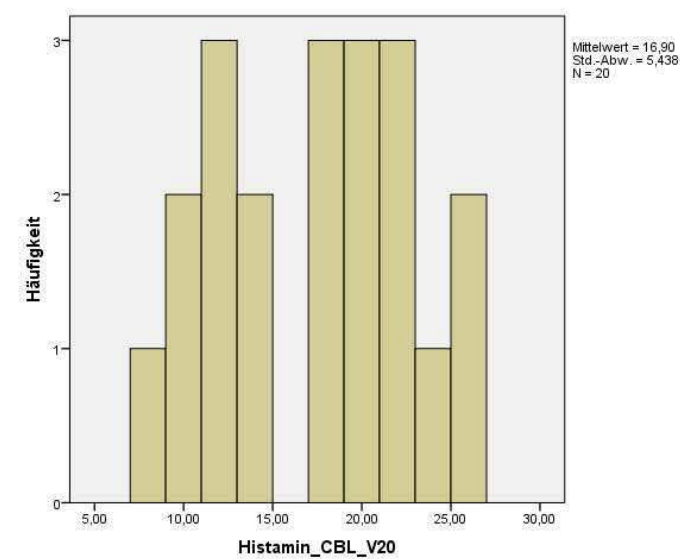


Figure 2 Histamin_CBL_V20: Histogram

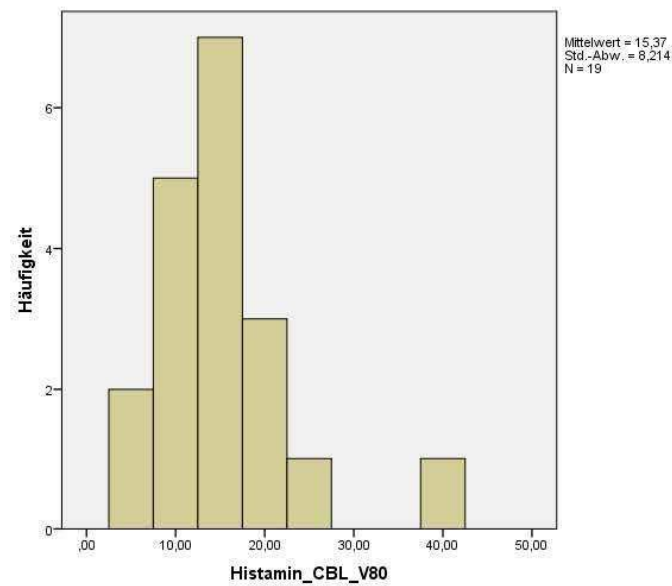


Figure 3 Histamin_CBL_V80: Histogram

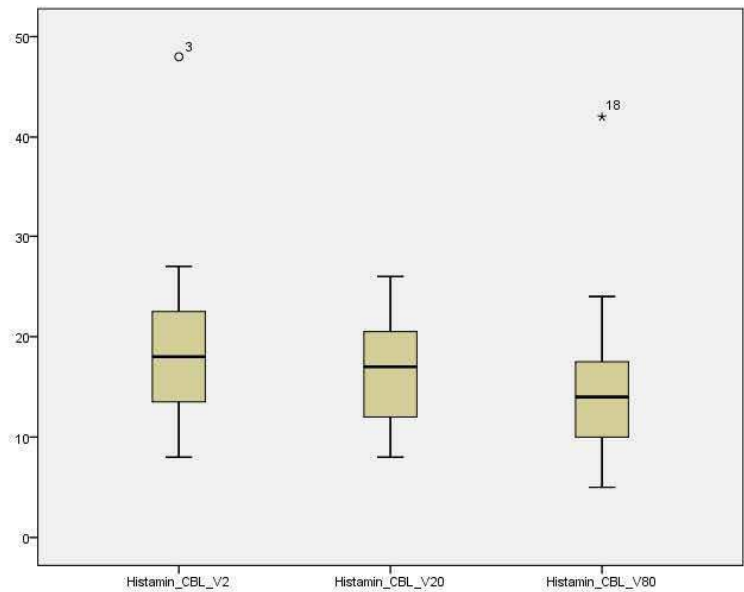


Figure 4 Histamin_CBL: Boxplot

2.2 Histamin_PBL**Table 2 Histamin_PBL: Descriptive Statistics**

		Histamin_PBL_V2	Histamin_PBL_V20	Histamin_PBL_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		21,50	15,6000	15,5789
Median		19,50	15,0000	16,0000
Standardabweichung		12,245	4,45327	6,08565
Minimum		9	9,00	7,00
Maximum		66	22,00	26,00
Perzentile	25	14,00	11,2500	10,0000
	50	19,50	15,0000	16,0000
	75	23,00	19,0000	21,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.238$

V80 vs. Screening, $p = 0.096$

V20 vs. V80, $p = 0.723$

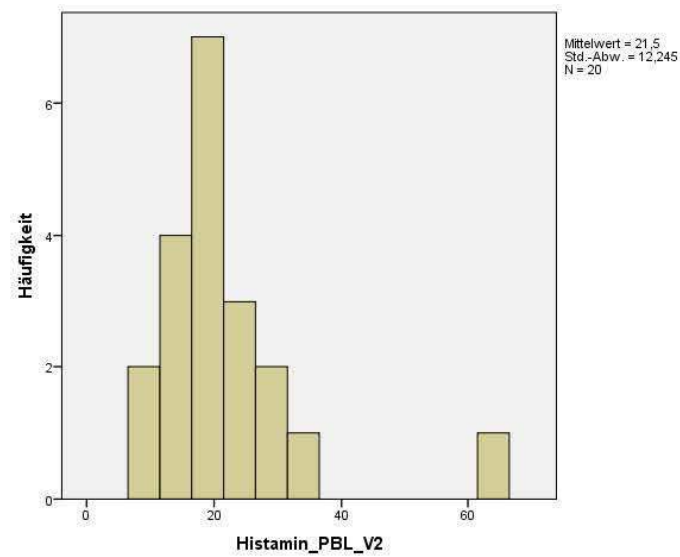


Figure 5 Histamin_PBL_V2: Histogram

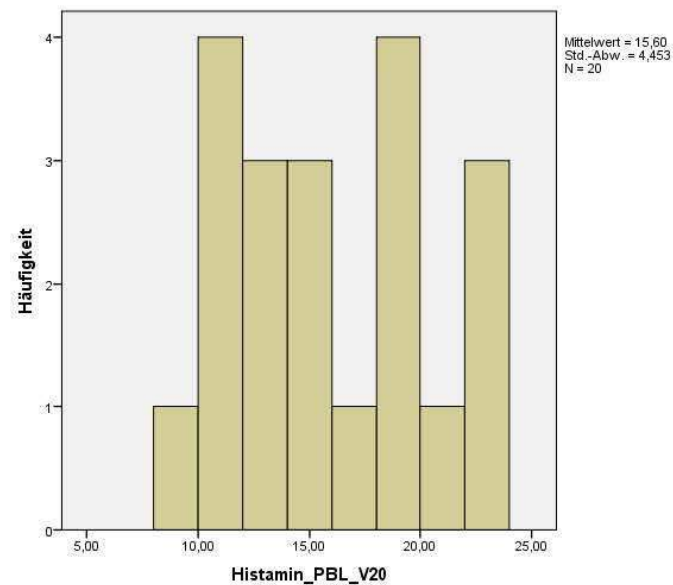


Figure 6 Histamin_PBL_V20: Histogram

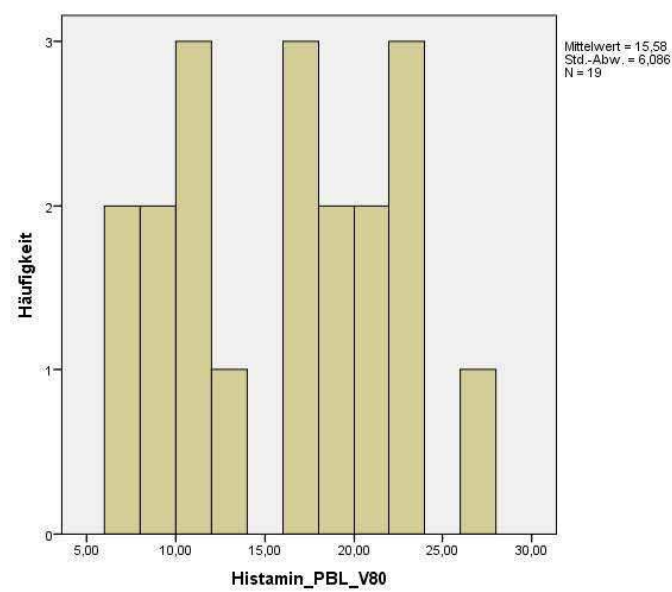


Figure 7 Histamin_PBL_V80: Histogram

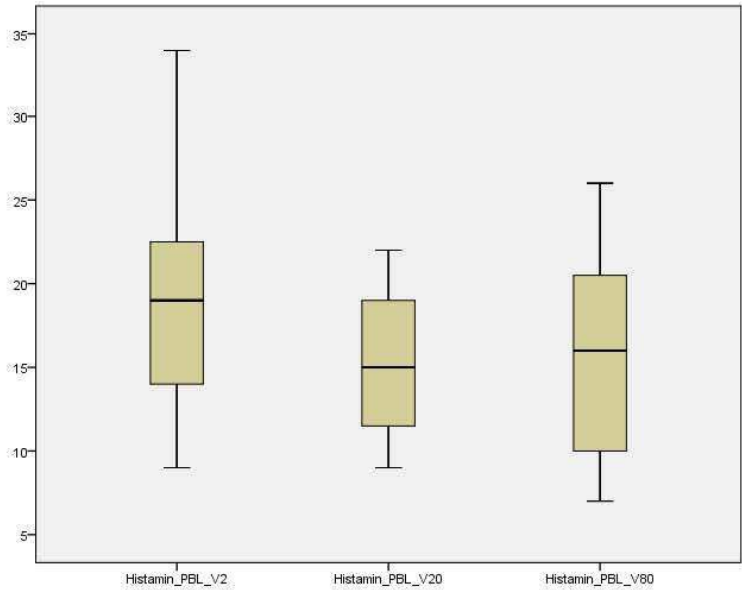


Figure 8 Histamin_PBL: Boxplot

2.3 Histamin_C20**Table 3 Histamin_C20: Descriptive Statistics**

		Histamin_C20_V2	Histamin_C20_V20	Histamin_C20_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		19,20	15,8500	15,0526
Median		17,00	15,0000	15,0000
Standardabweichung		8,173	4,63709	5,92990
Minimum		9	10,00	6,00
Maximum		41	25,00	28,00
Perzentile	25	13,25	12,2500	10,0000
	50	17,00	15,0000	15,0000
	75	22,75	17,7500	18,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.146$

V80 vs. Screening, $p = 0.054$

V20 vs. V80, $p = 0.967$

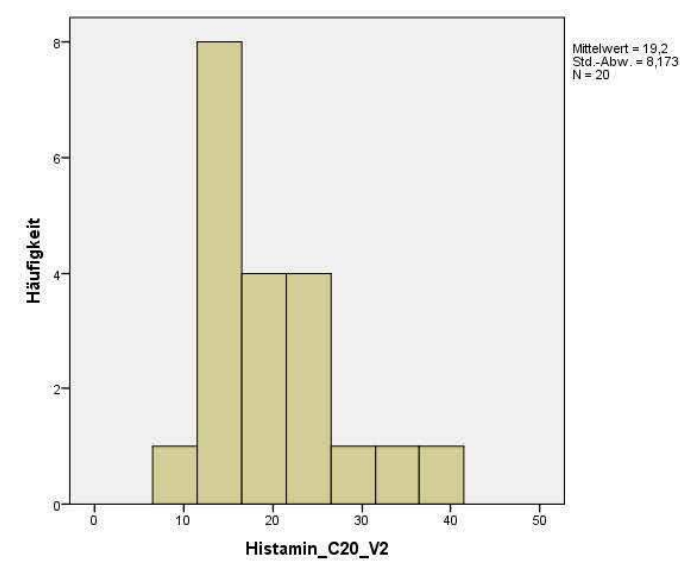


Figure 9 Histamin_C20_V2: Histogram

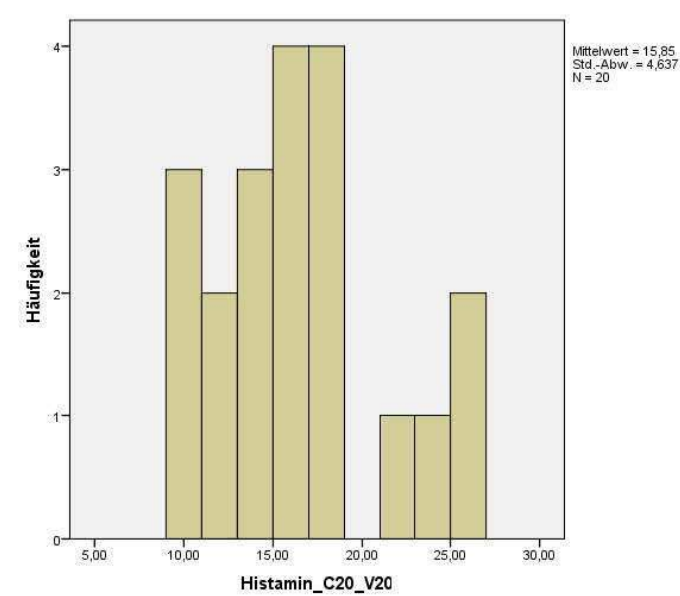


Figure 10 Histamin_C20_V20: Histogram

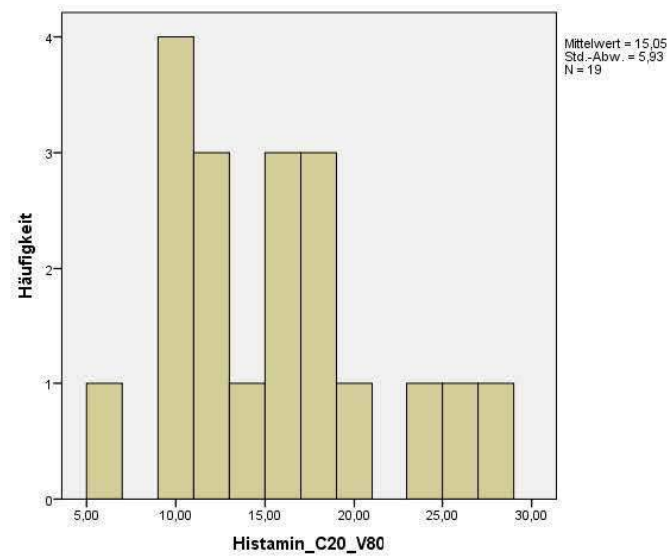


Figure 11 Histamin_C20_V80: Histogram

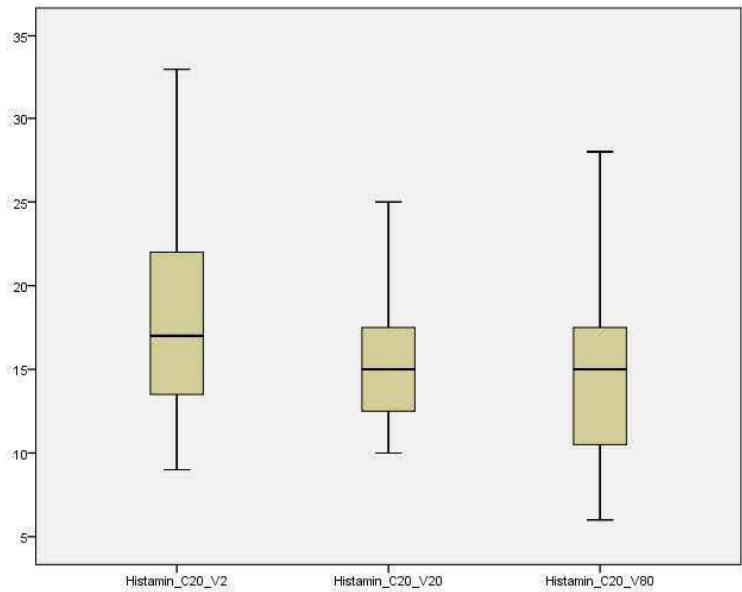


Figure 12 Histamin_C20: Boxplot

2.4 Histamin_P20**Table 4 Histamin_P20: Descriptive Statistics**

		Histamin_P20_V2	Histamin_P20_V20	Histamin_P20_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		107,95	91,1500	96,7895
Median		67,50	70,5000	79,0000
Standardabweichung		81,014	75,25765	77,98332
Minimum		17	21,00	16,00
Maximum		235	245,00	247,00
Perzentile	25	36,50	30,0000	35,0000
	50	67,50	70,5000	79,0000
	75	179,50	139,5000	147,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.144$

V80 vs. Screening, $p = 0.340$

V20 vs. V80, $p = 0.688$

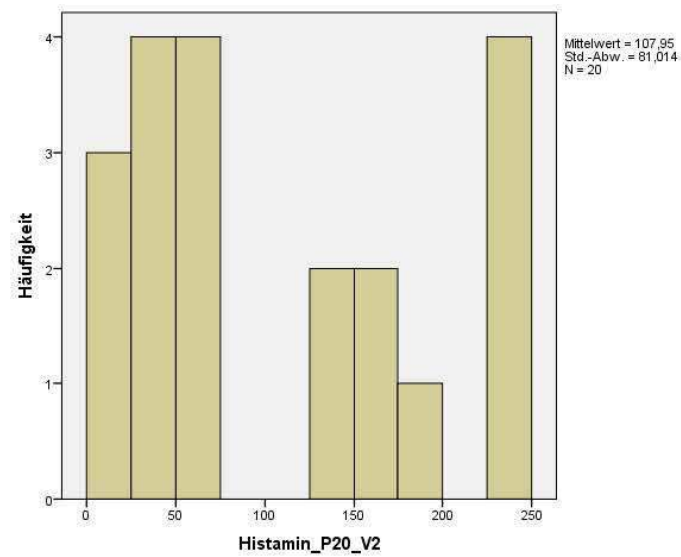


Figure 13 Histamin_P20_V2: Histogram

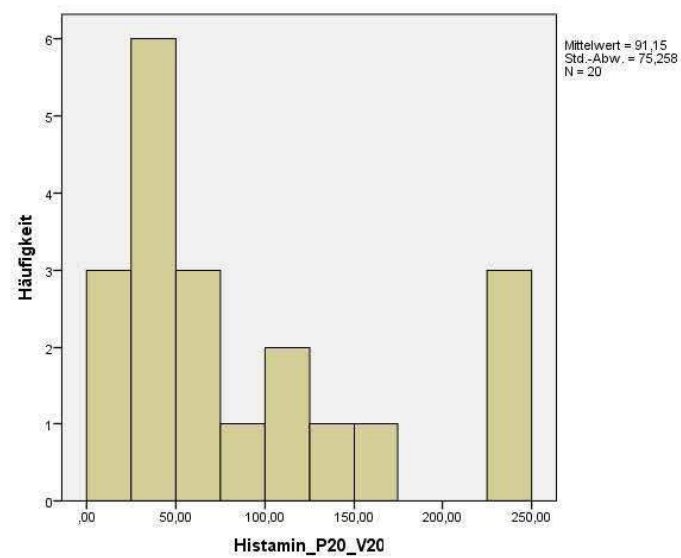


Figure 14 Histamin_P20_V20: Histogram

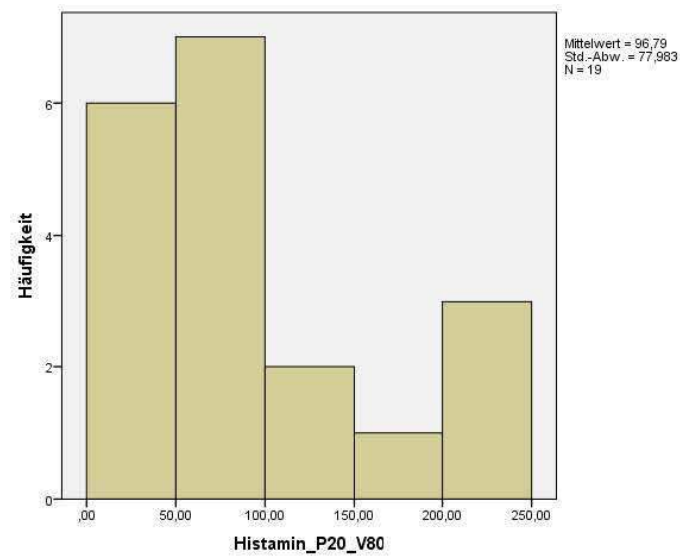


Figure 15 Histamin_P20_V80: Histogram

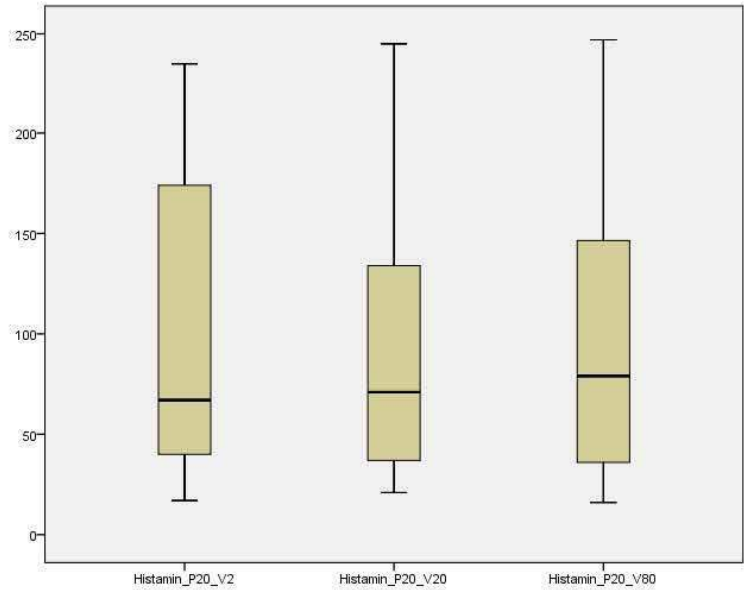


Figure 16 Histamin_P20: Boxplot

2.5 Histamin_C1h**Table 5 Histamin_C1h: Descriptive Statistics**

		Histamin_C1h_V2	Histamin_C1h_V20	Histamin_C1h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		20,90	18,0000	15,8947
Median		19,50	16,0000	16,0000
Standardabweichung		9,525	7,07107	8,50421
Minimum		7	8,00	1,00
Maximum		45	34,00	40,00
Perzentile	25	12,25	14,0000	12,0000
	50	19,50	16,0000	16,0000
	75	27,00	22,2500	19,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 1.000$

V80 vs. Screening, $p = 0.013$

V20 vs. V80, $p = 0.132$

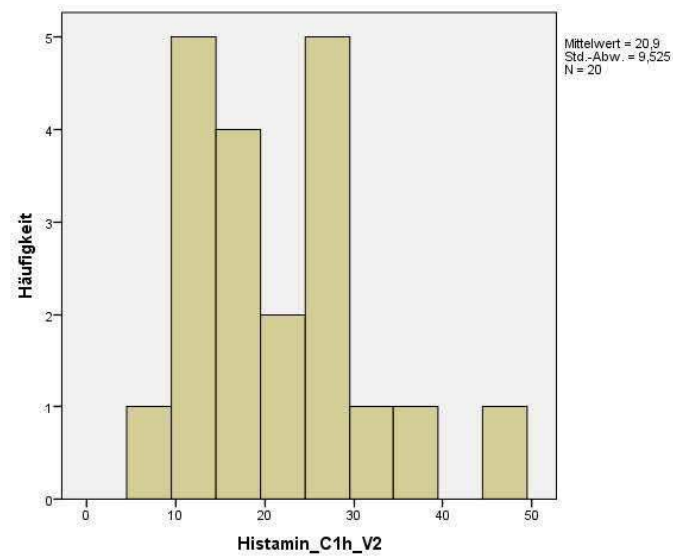


Figure 17 Histamin_C1h_V2: Histogram

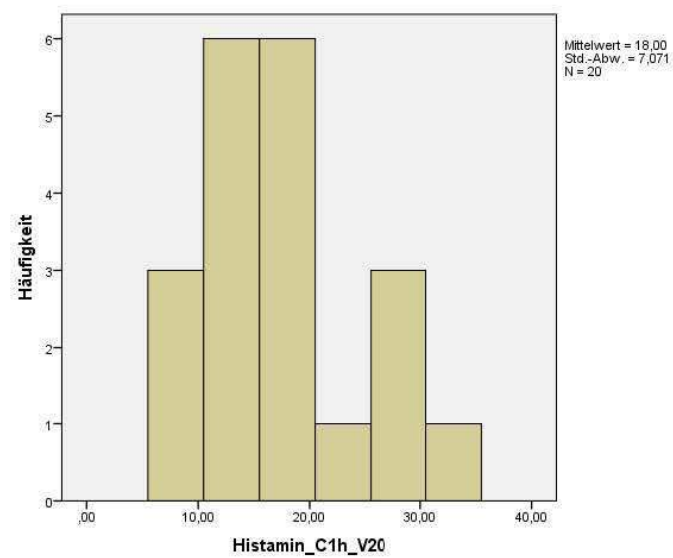


Figure 18 Histamin_C1h_V20: Histogram

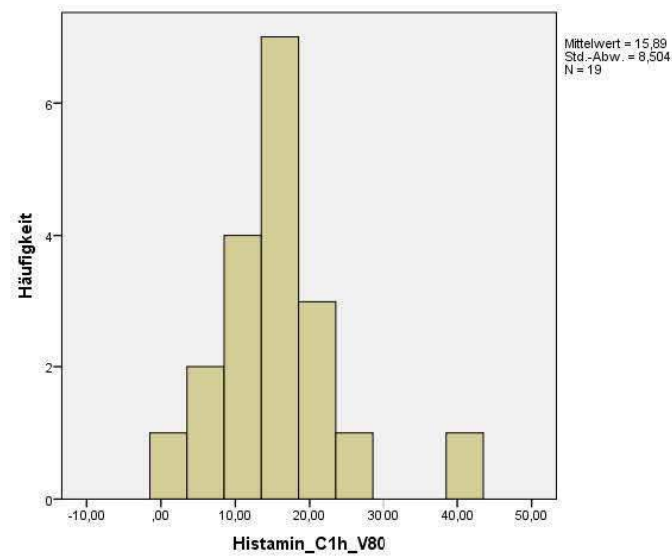


Figure 19 Histamin_C1h_V80: Histogram

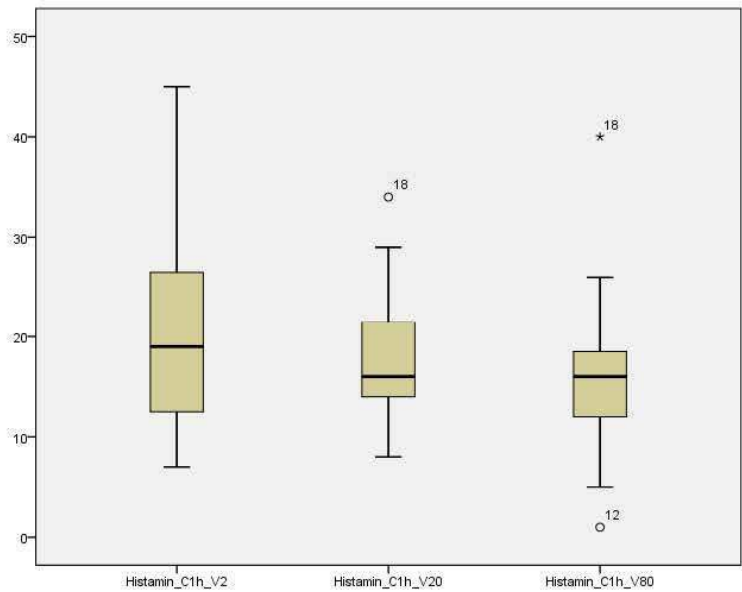


Figure 20 Histamin_C1h: Boxplot

2.6 Histamin_P1h**Table 6 Histamin_P1h: Descriptive Statistics**

		Histamin_P1h_V2	Histamin_P1h_V20	Histamin_P1h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		35,70	23,6500	23,5263
Median		26,50	15,0000	21,0000
Standardabweichung		27,669	14,39033	14,06480
Minimum		9	11,00	4,00
Maximum		124	54,00	58,00
Perzentile	25	19,50	13,2500	17,0000
	50	26,50	15,0000	21,0000
	75	46,25	33,2500	31,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.115$

V80 vs. Screening, $p = 0.004$

V20 vs. V80, $p = 0.752$

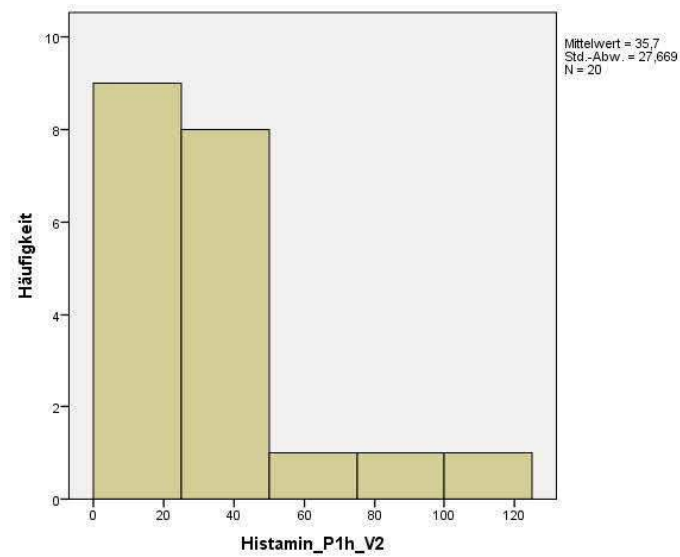


Figure 21 Histamin_P1h_V2: Histogram

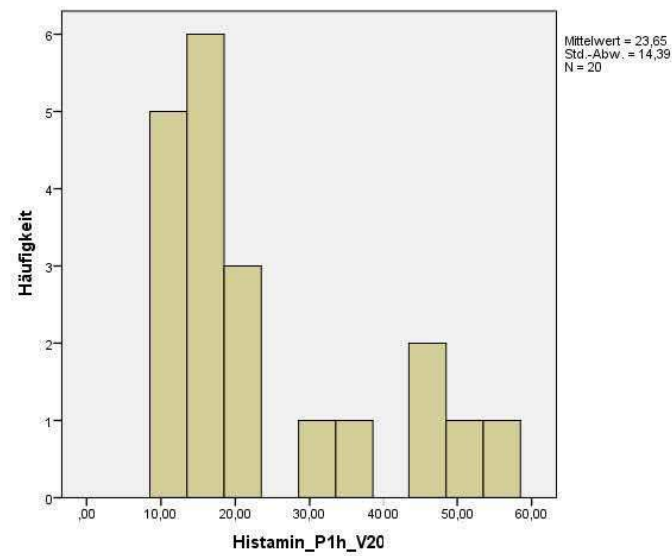


Figure 22 Histamin_P1h_V20: Histogram

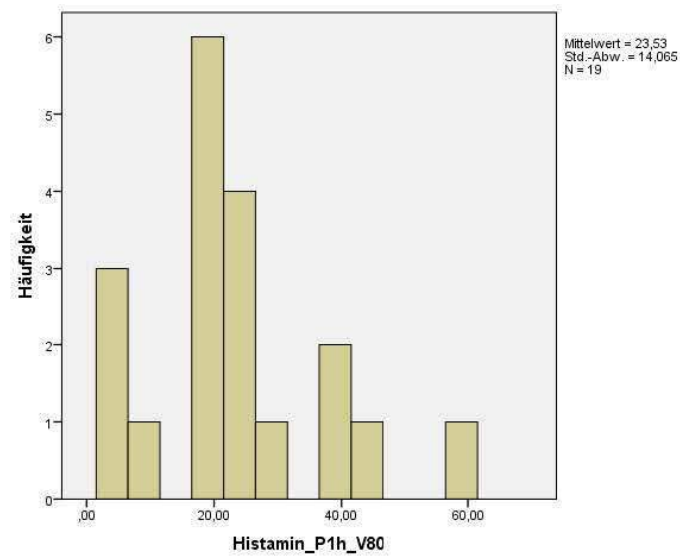


Figure 23 Histamin_P1h_V80: Histogram

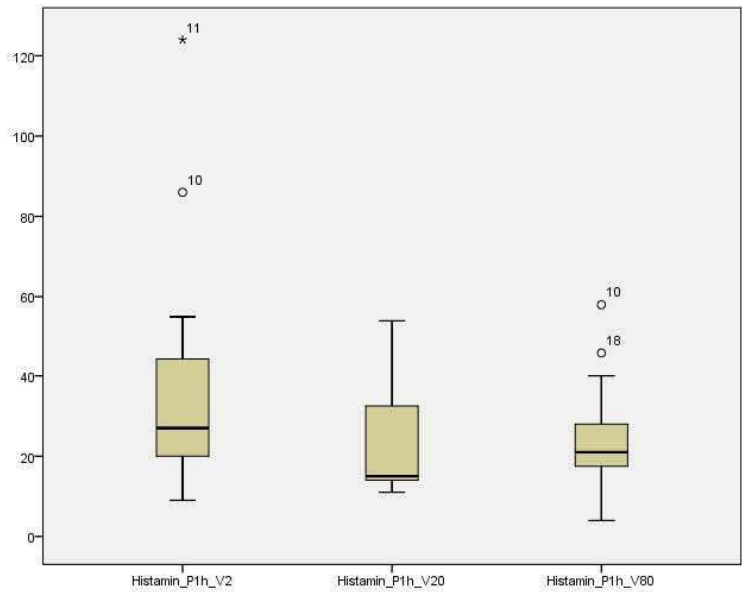


Figure 24 Histamin_P1h: Boxplot

2.7 IL8_CBL

Table 7 IL8_CBL: Descriptive Statistics

		IL8_CBL_V2	IL8_CBL_V20	IL8_CBL_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		1,0585	1,6110	1,4921
Median		,0000	,0000	,0000
Standardabweichung		2,19093	6,00755	4,42262
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		5,99	26,71	18,63
Perzentile	25	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	,0000	,0000
	75	,0000	,0000	,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.630$

V80 vs. Screening, $p = 0.622$

V20 vs. V80, $p = 0.908$

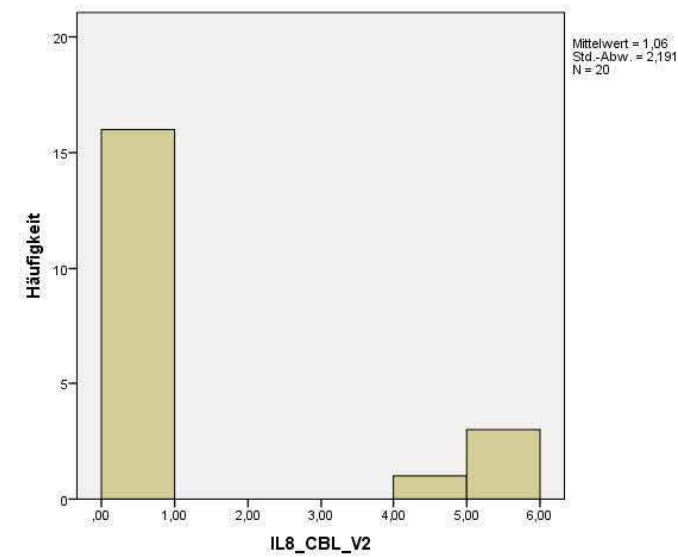


Figure 25 IL8_CBL_V2: Histogram

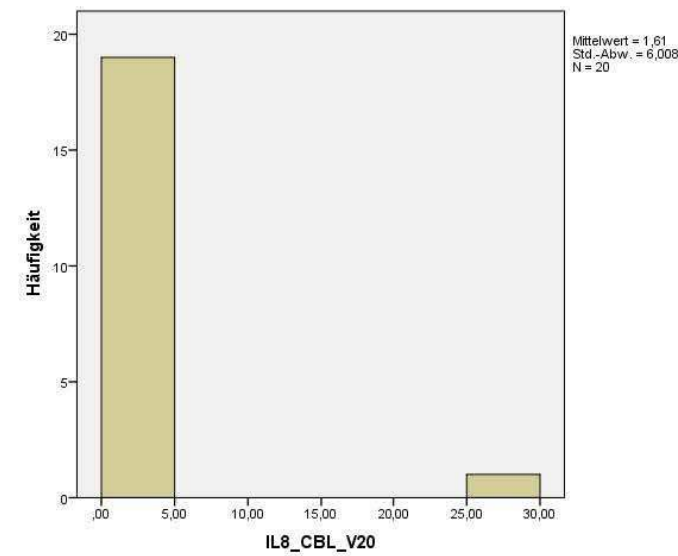


Figure 26 IL8_CBL_V20: Histogram

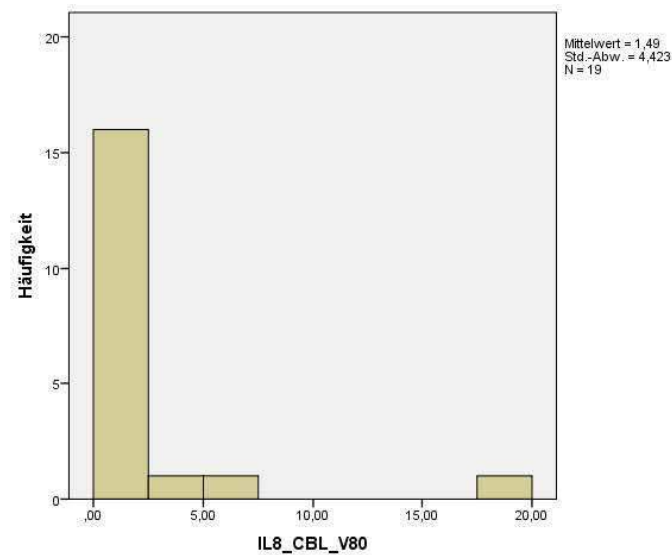


Figure 27 IL8_CBL_V80: Histogram

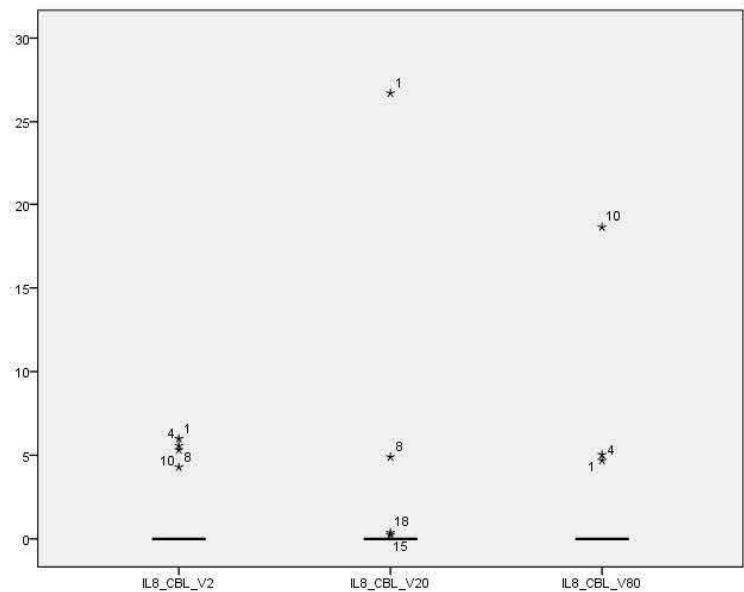


Figure 28 IL8_CBL: Boxplot

2.8 IL8_PBL**Table 8 IL8_PBL: Descriptive Statistics**

		IL8_PBL_V2	IL8_PBL_V20	IL8_PBL_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		1,3990	1,1565	8,0405
Median		,0000	,0000	,0000
Standardabweichung		2,63237	4,34973	32,41613
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		7,75	19,27	141,78
Perzentile	25	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	,0000	,0000
	75	2,4000	,0000	,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.743$

V80 vs. Screening, $p = 0.394$

V20 vs. V80, $p = 0.372$

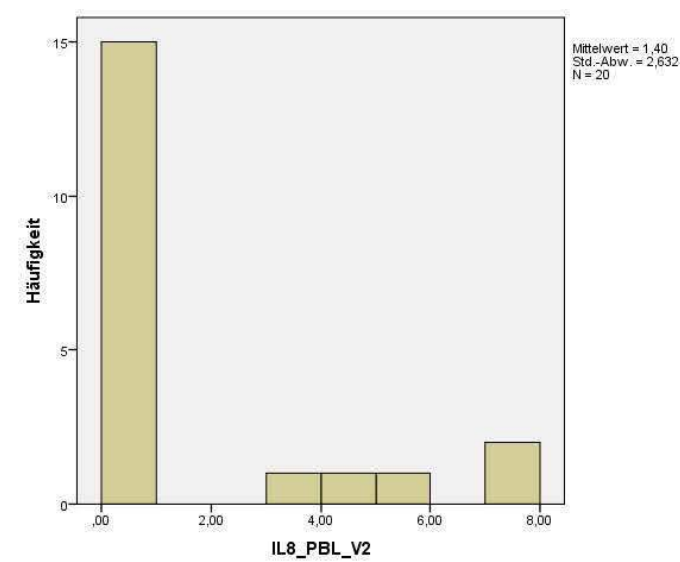


Figure 29 IL8_PBL_V2: Histogram

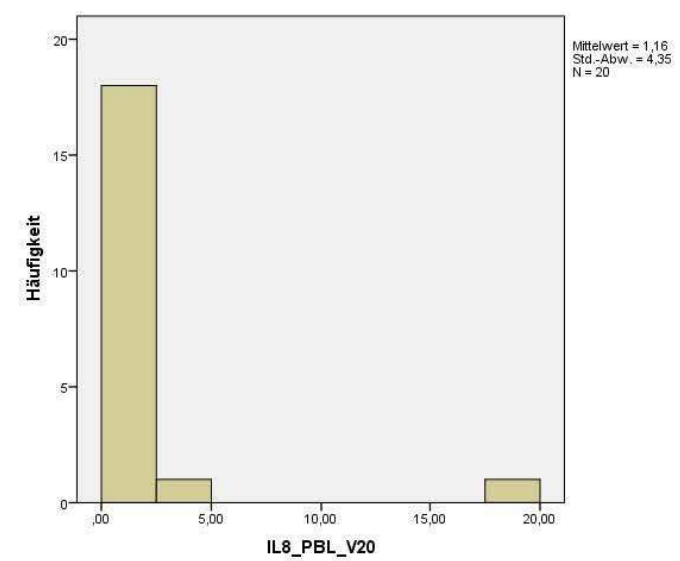


Figure 30 IL8_PBL_V20: Histogram

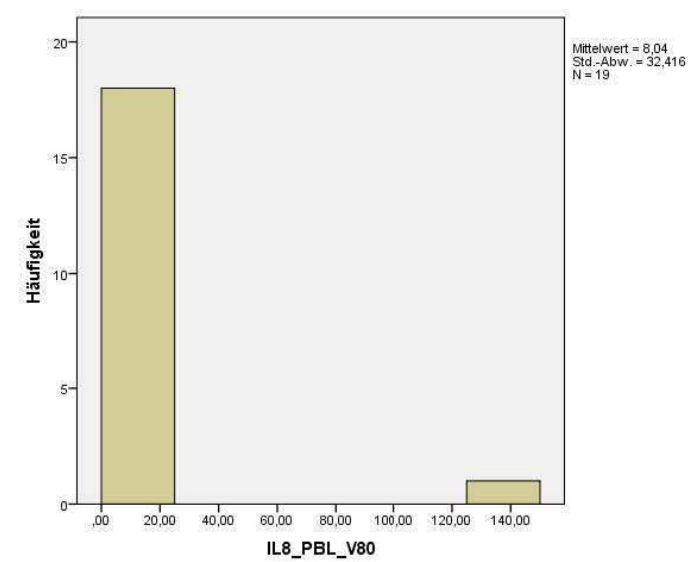


Figure 31 IL8_PBL_V80: Histogram

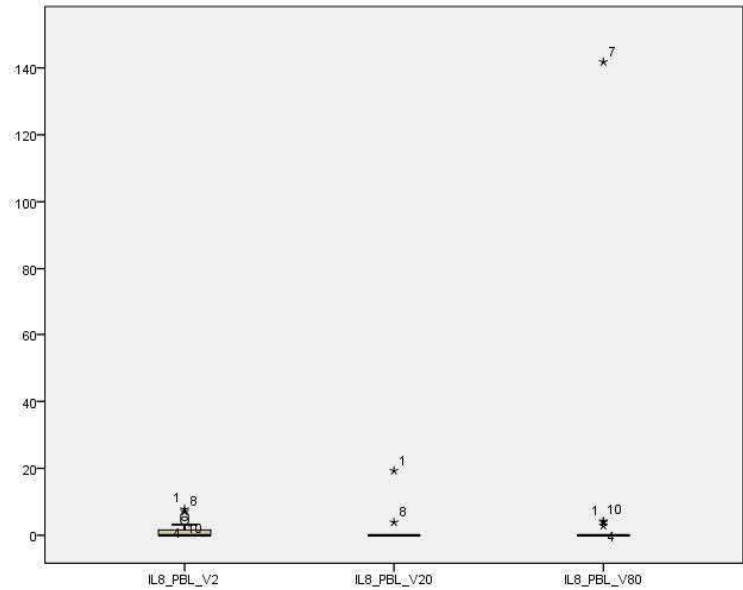


Figure 32 IL8_PBL : Boxplot

2.9 IL8_C3h

Table 9 IL8_C3h: Descriptive Statistics

		IL8_C3h_V2	IL8_C3h_V20	IL8_C3h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		75,1880	50,2385	77,7147
Median		57,8050	37,4650	60,6200
Standardabweichung		66,44442	44,37045	76,41416
Minimum		5,85	5,89	,00
Maximum		240,87	188,75	295,04
Perzentile	25	24,1825	20,6575	18,6000
	50	57,8050	37,4650	60,6200
	75	105,5075	70,3650	95,2300

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.115$

V80 vs. Screening, $p = 1.000$

V20 vs. V80, $p = 0.003$

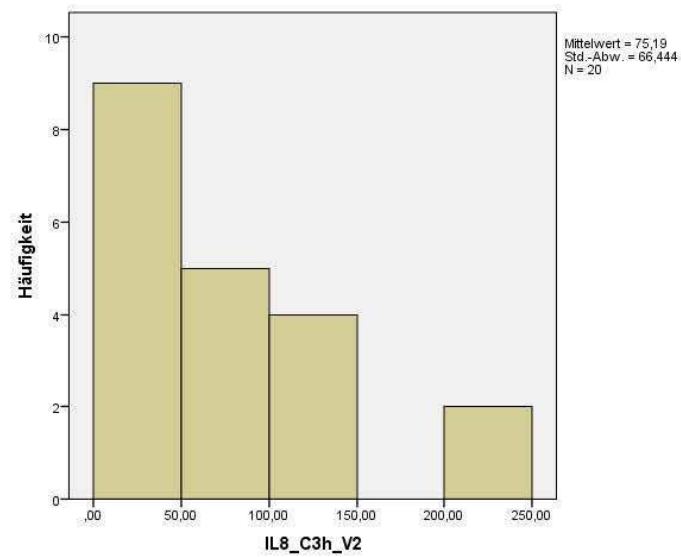


Figure 33 IL8_C3h_V2: Histogram

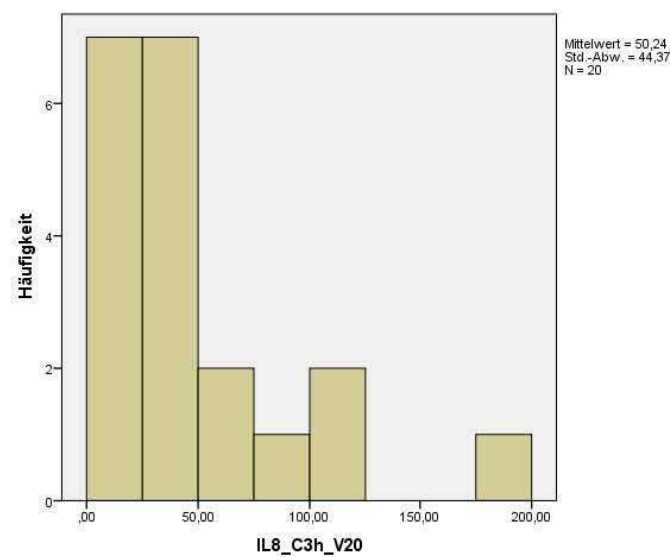


Figure 34 IL8_C3h_V20: Histogram

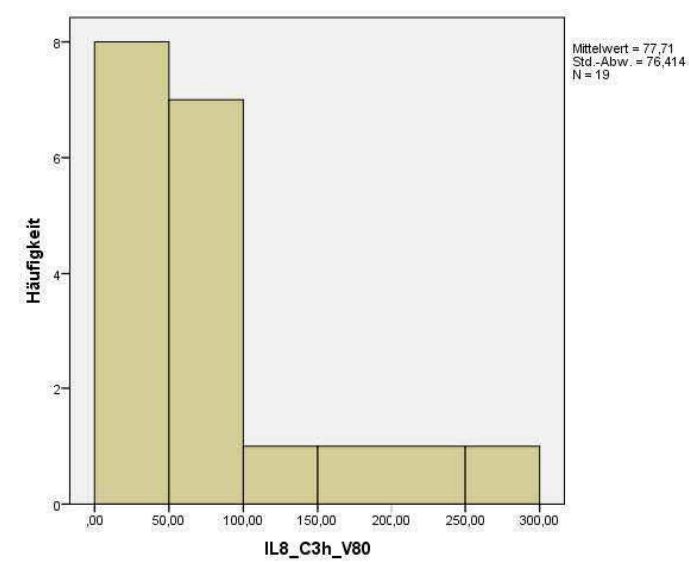


Figure 35 IL8_C3h_V80: Histogram

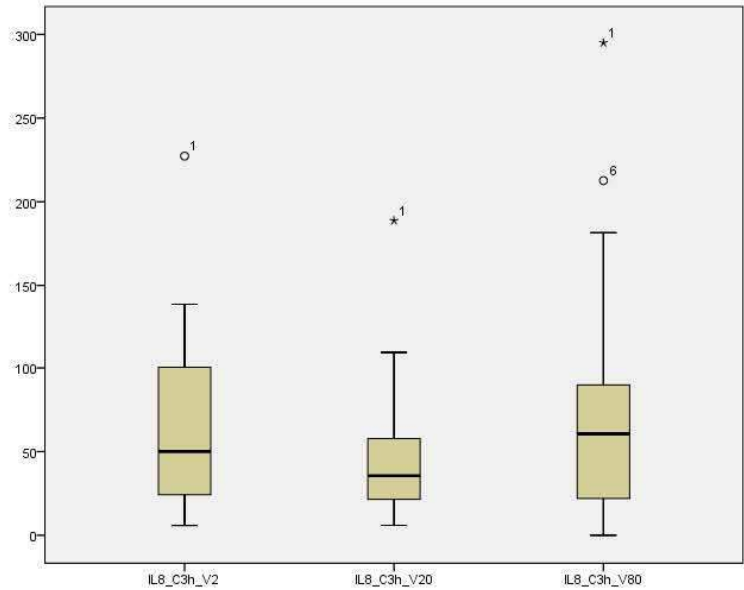


Figure 36 IL8_C3h: Boxplot

2.10 IL8_P3h**Table 10 IL8_P3h: Descriptive Statistics**

		IL8_P3h_V2	IL8_P3h_V20	IL8_P3h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		120,1905	88,9450	75,5858
Median		118,1100	67,4750	56,6500
Standardabweichung		67,65234	95,99431	66,70245
Minimum		26,67	17,28	,00
Maximum		305,39	441,02	248,45
Perzentile	25	66,7075	26,8150	26,0500
	50	118,1100	67,4750	56,6500
	75	154,1775	115,4250	86,9200

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.041$

V80 vs. Screening, $p = 0.019$

V20 vs. V80, $p = 0.633$

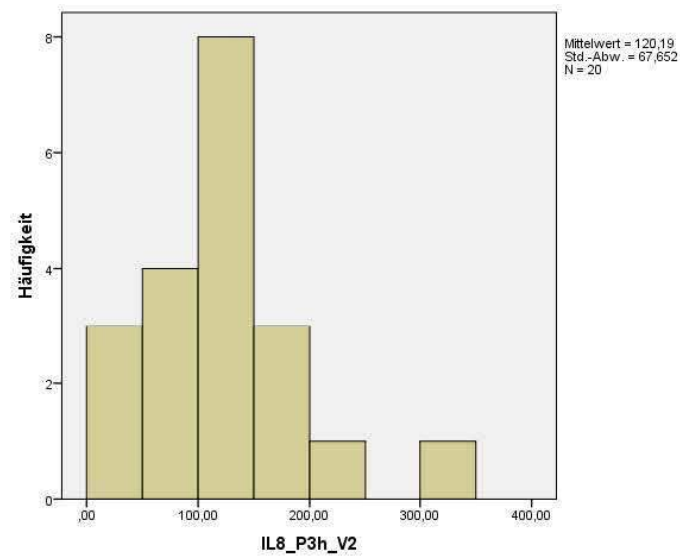


Figure 37 IL8_P3h_V2: Histogram

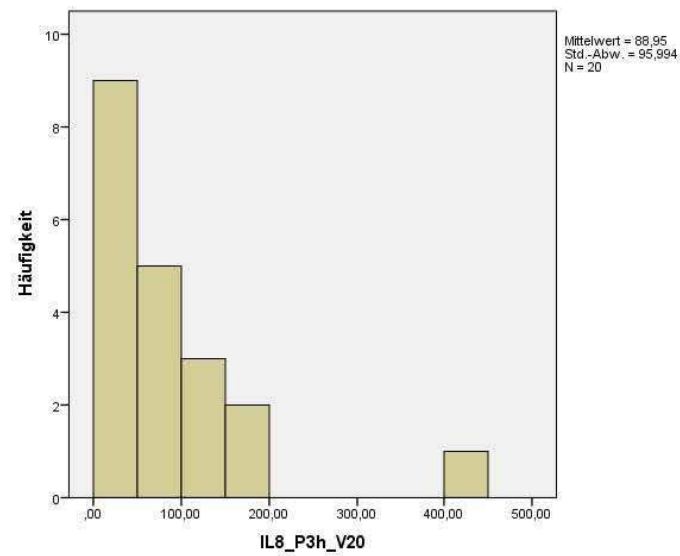


Figure 38 IL8_P3h_V20: Histogram

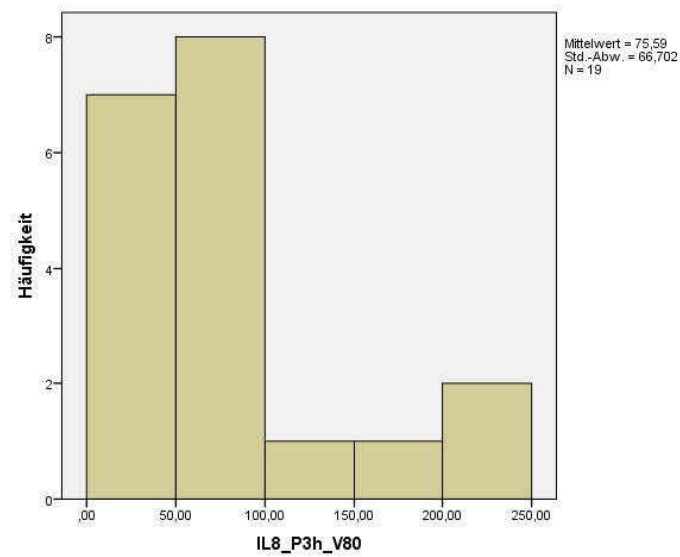


Figure 39 IL8_P3h_V80: Histogram

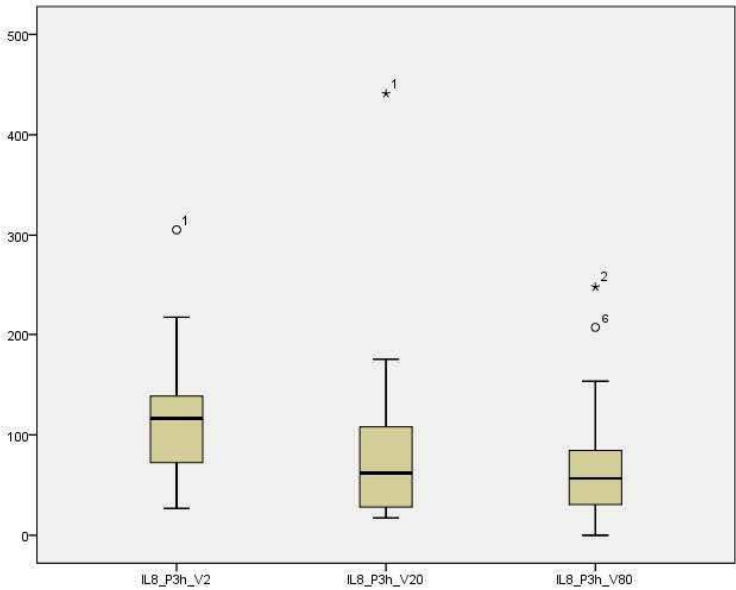


Figure 40 IL8_P3h: Boxplot

2.11 IL6_CBL**Table 11 IL6_CBL: Descriptive Statistics**

		IL6_CBL_V2	IL6_CBL_V20	IL6_CBL_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		1,03	1,9370	1,9068
Median		,00	,0000	,0000
Standardabweichung		2,516	5,08124	5,67267
Minimum		0	,00	,00
Maximum		7	21,06	23,93
Perzentile	25	,00	,0000	,0000
	50	,00	,0000	,0000
	75	,00	,0000	,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.466$

V80 vs. Screening, $p = 0.422$

V20 vs. V80, $p = 0.884$

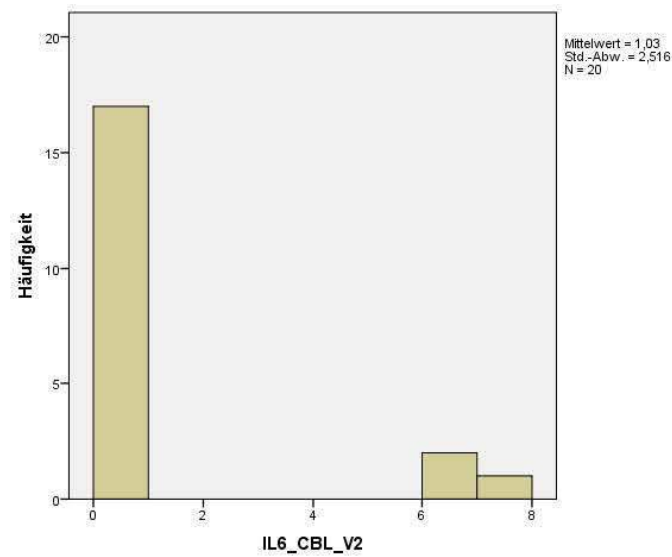


Figure 41 IL6_CBL_V2: Histogram

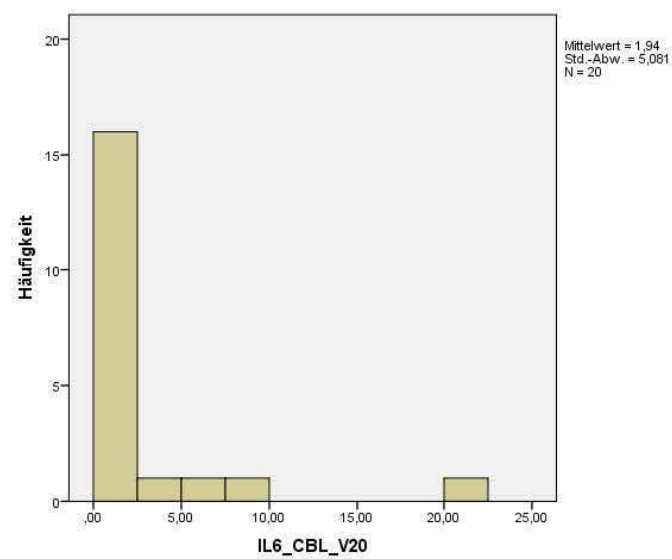


Figure 42 IL6_CBL_V20: Histogram

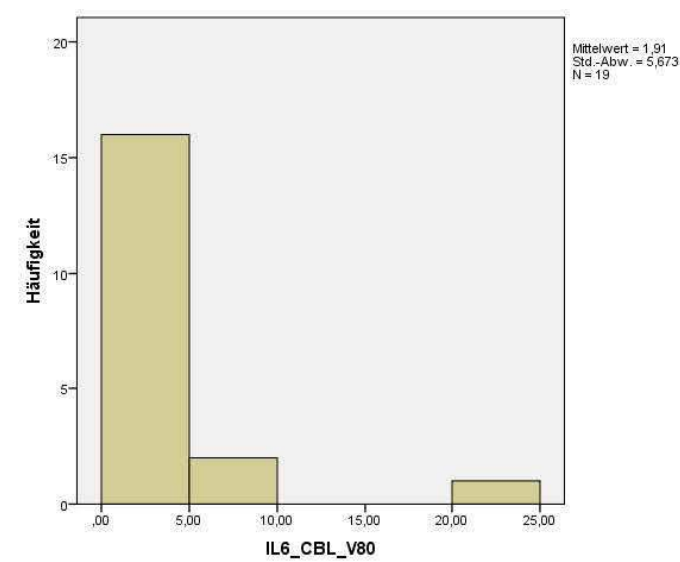


Figure 43 IL6_CBL_V80: Histogram

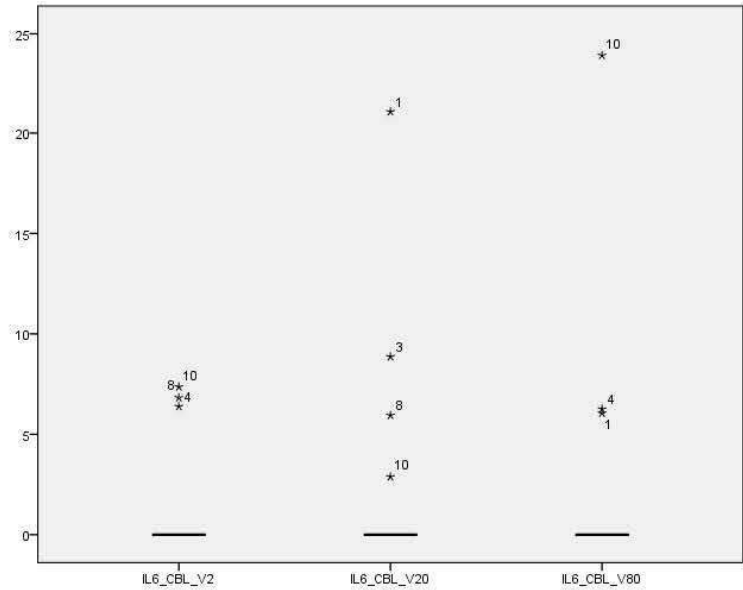


Figure 44 IL6_CBL: Boxplot

2.12 IL6_PBL**Table 12 IL6_PBL: Descriptive Statistics**

		IL6_PBL_V2	IL6_PBL_V20	IL6_PBL_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		1,463	,7475	22,0642
Median		,000	,0000	,0000
Standardabweichung		3,1058	2,34117	93,12161
Minimum		,0	,00	,00
Maximum		10,3	8,81	406,52
Perzentile	25	,000	,0000	,0000
	50	,000	,0000	,0000
	75	,000	,0000	,0000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.151$

V80 vs. Screening, $p = 0.351$

V20 vs. V80, $p = 0.338$

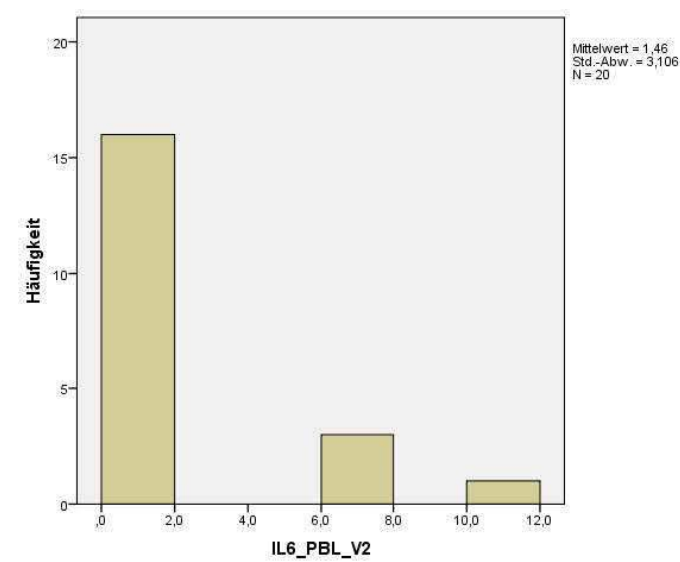


Figure 45 IL6_PBL_V2: Histogram

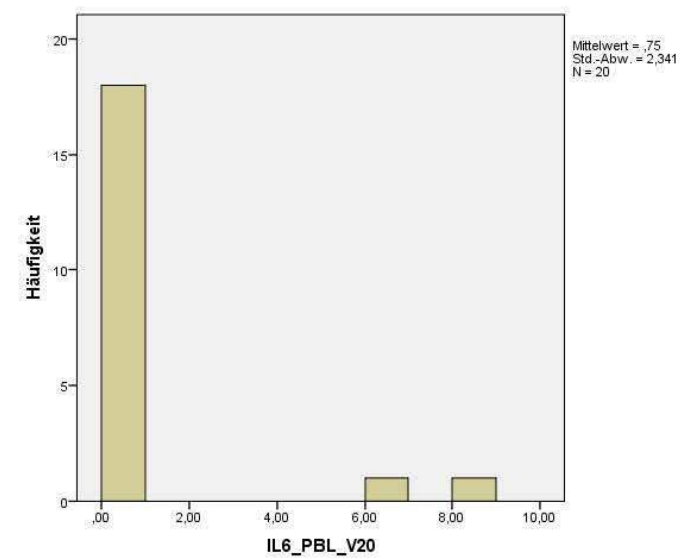


Figure 46 IL6_PBL_V20: Histogram

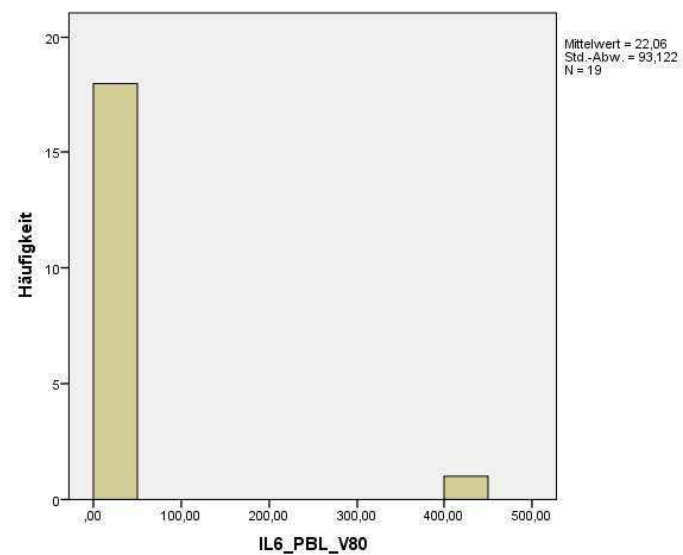


Figure 47 IL6_PBL_V80: Histogram

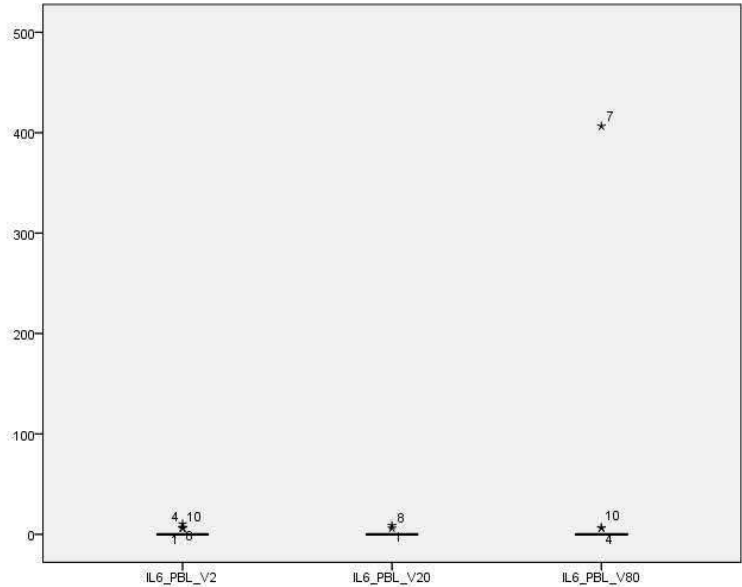


Figure 48 IL6_PBL : Boxplot

2.13 IL6_C3h**Table 13 IL6_C3h: Descriptive Statistics**

		IL6_C3h_V2	IL6_C3h_V20	IL6_C3h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		117,1260	84,2255	128,9600
Median		95,0750	64,3700	82,4500
Standardabweichung		131,90913	73,81775	153,19950
Minimum		13,91	6,10	7,38
Maximum		616,85	257,89	669,51
Perzentile	25	30,9800	29,5375	40,4700
	50	95,0750	64,3700	82,4500
	75	142,2075	101,0850	145,4600

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.282$

V80 vs. Screening, $p = 0.829$

V20 vs. V80, $p = 0.209$

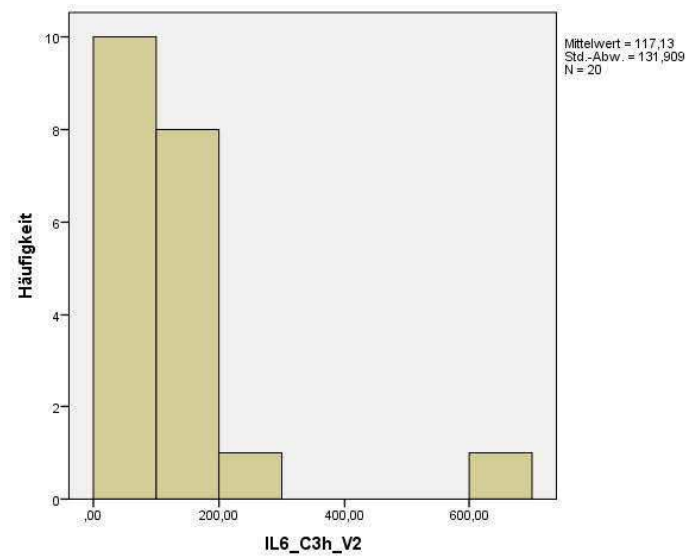


Figure 49 IL6_C3h_V2: Histogram

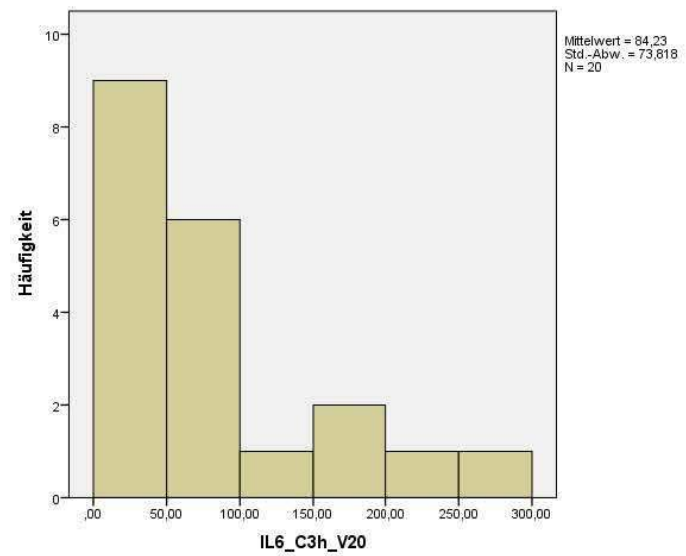


Figure 50 IL6_C3h_V20: Histogram

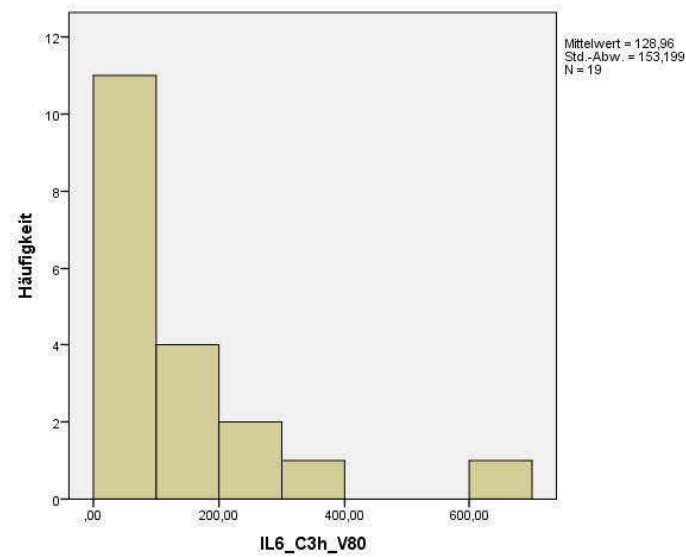


Figure 51 IL6_C3h_V80: Histogram

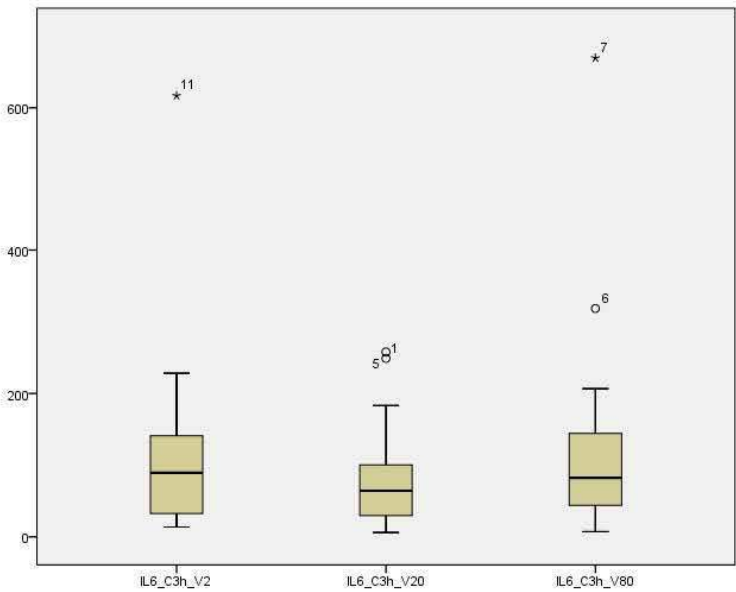


Figure 52 IL6_C3h: Boxplot

2.14 IL6_P3h**Table 14 IL6_P3h: Descriptive Statistics**

		IL6_P3h_V2	IL6_P3h_V20	IL6_P3h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		156,5535	138,5225	103,2053
Median		121,9500	101,5850	87,9600
Standardabweichung		93,17292	131,96085	72,84391
Minimum		64,50	7,13	,00
Maximum		362,04	489,05	269,73
Perzentile	25	85,4400	53,9150	46,0700
	50	121,9500	101,5850	87,9600
	75	219,5725	169,7700	164,7000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.115$

V80 vs. Screening, $p = 0.004$

V20 vs. V80, $p = 0.282$

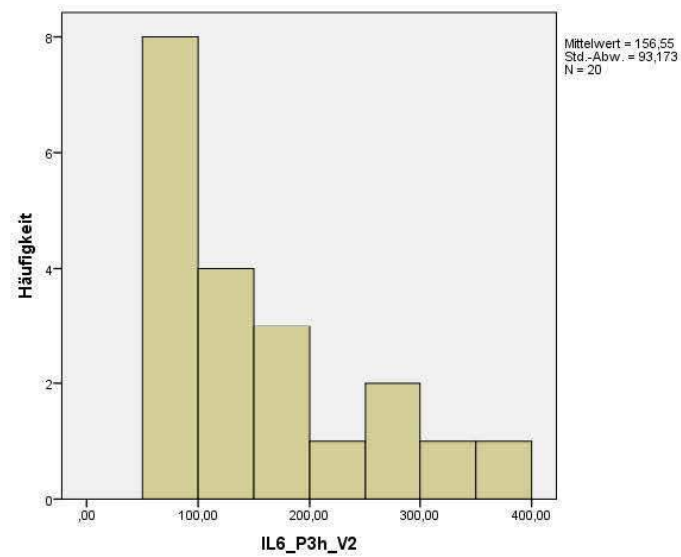


Figure 53 IL6_P3h_V2: Histogram

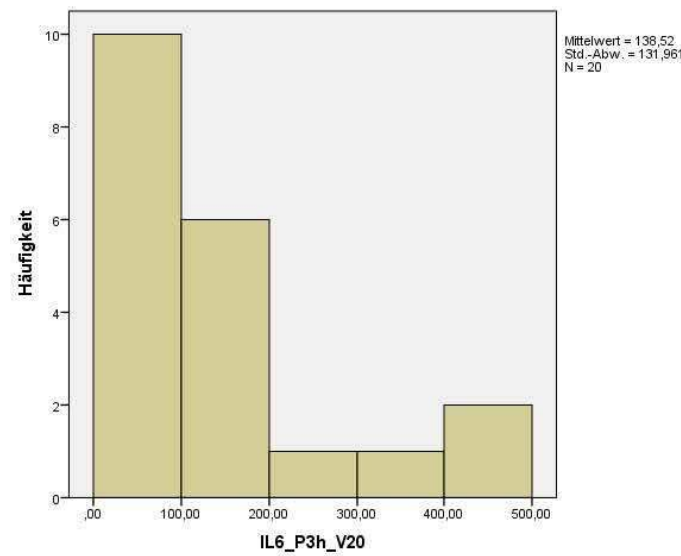


Figure 54 IL6_P3h_V20: Histogram

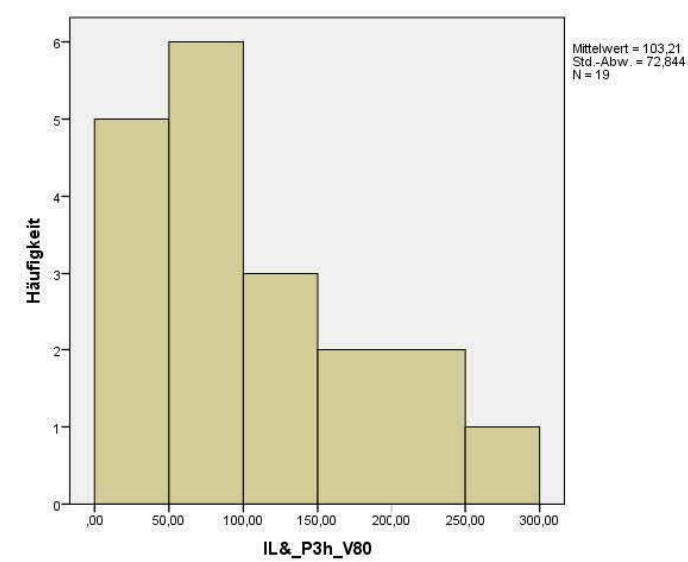


Figure 55 IL6_P3h_V80: Histogram

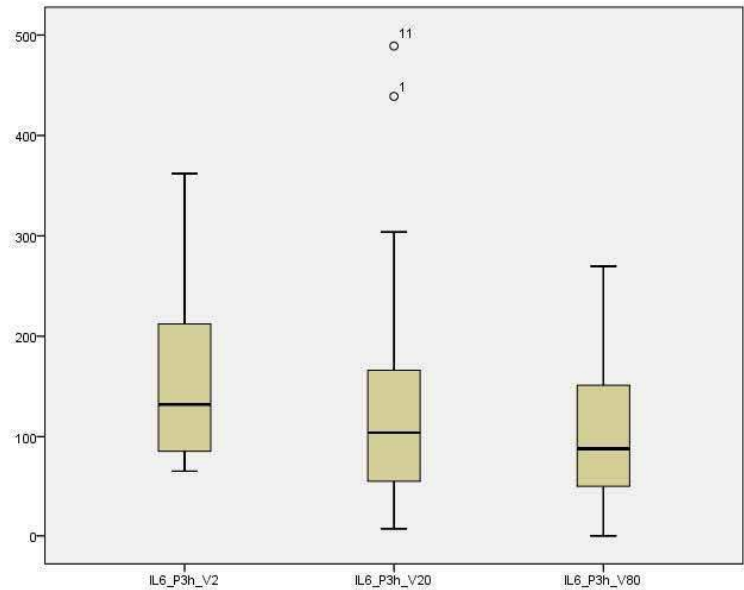


Figure 56 IL6_P3h: Boxplot

2.15 TNFa_CBL**Table 15 TNFa_CBL: Descriptive Statistics**

		TNFa_CBL_V2	TNFa_CBL_V20	TNFa_CBL_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		2,4665	6,0510	2,6289
Median		,0000	,0000	,0000
Standardabweichung		5,81177	12,46069	4,13011
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		24,36	51,93	13,66
Perzentile	25	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	,0000	,0000
	75	3,3975	7,5825	6,7500

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.285$

V80 vs. Screening, $p = 0.981$

V20 vs. V80, $p = 0.249$

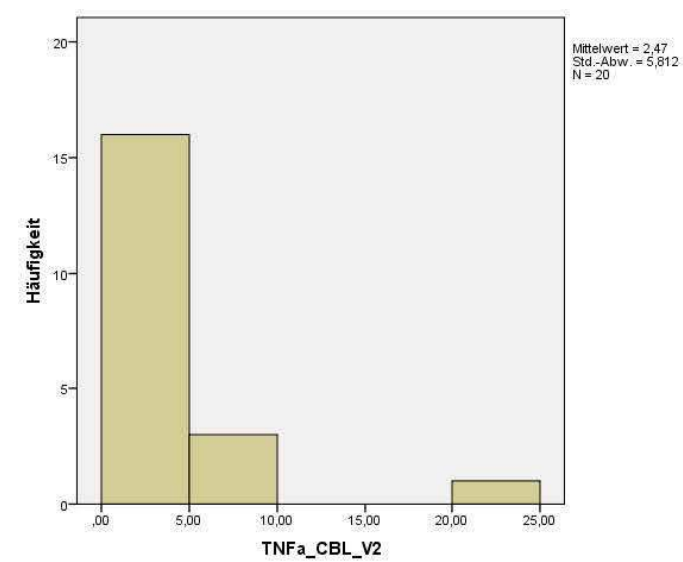


Figure 57 TNFa_CBL_V2: Histogram

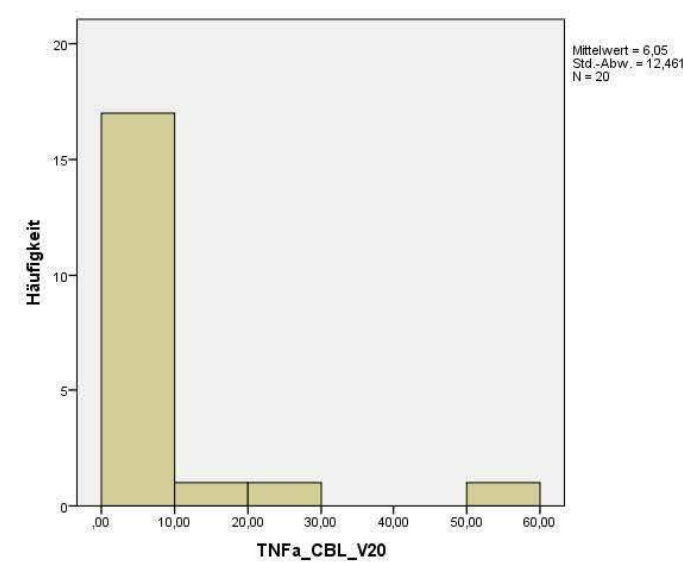


Figure 58 TNFa_CBL_V20: Histogram

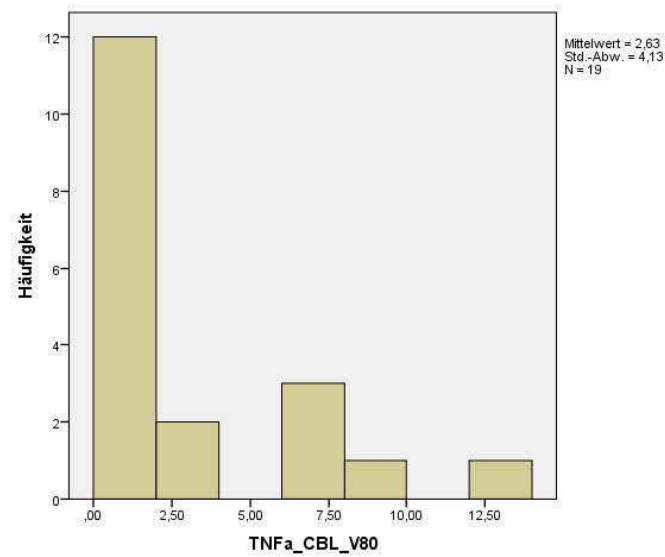


Figure 59 TNFa_CBL_V80: Histogram

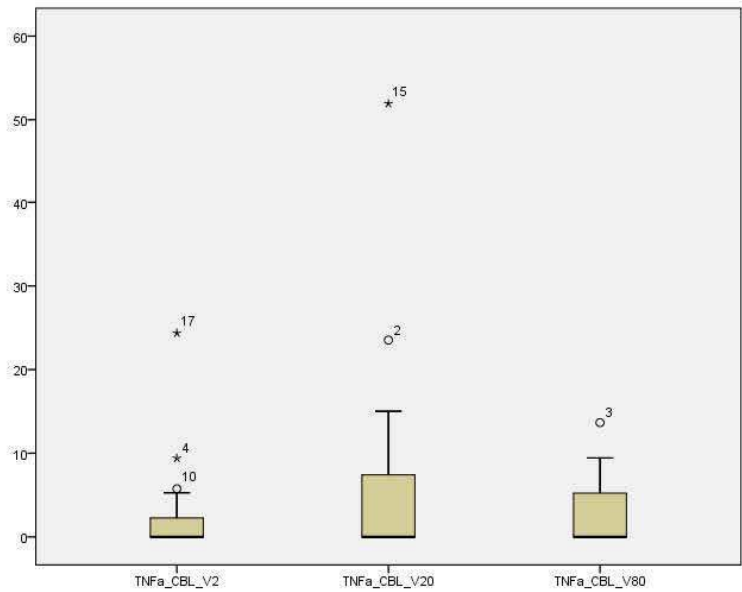


Figure 60 TNFa_CBL: Boxplot

2.16 TNFa_CBL

Table 16 TNFa PBL: Descriptive Statistics

		TNFa PBL V2	TNFa PBL V20	TNFa PBL V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		2,8635	7,8905	4,6437
Median		,0000	,0000	,0000
Standardabweichung		4,74000	21,16631	6,86735
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		15,01	95,33	20,13
Perzentile	25	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	,0000	,0000
	75	5,3300	9,1325	9,3000

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.325$

V80 vs. Screening, $p = 0.407$

V20 vs. V80, $p = 0.505$

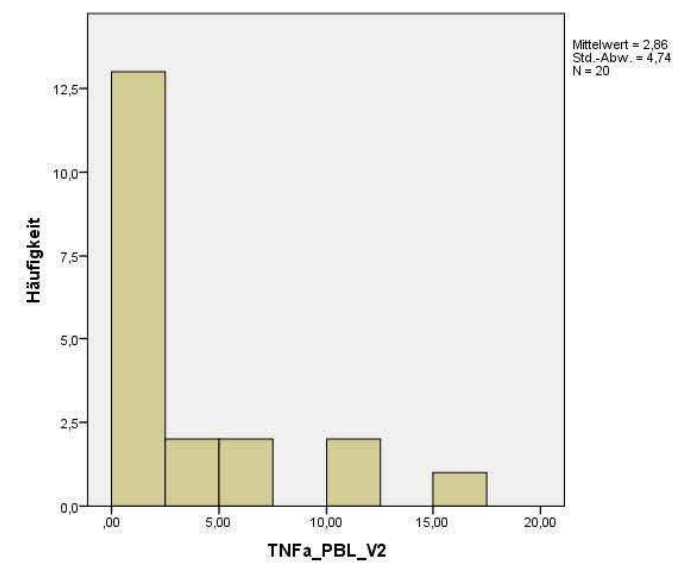


Figure 61 TNFa_PBL_V2: Histogram

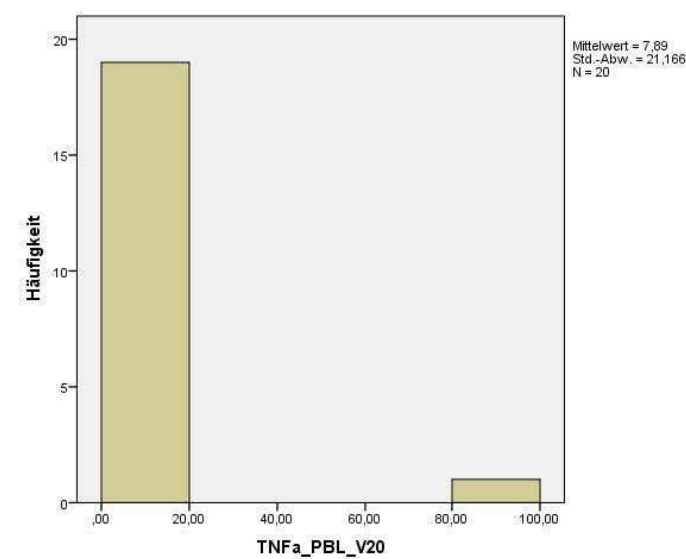


Figure 62 TNFa_PBL_V20: Histogram

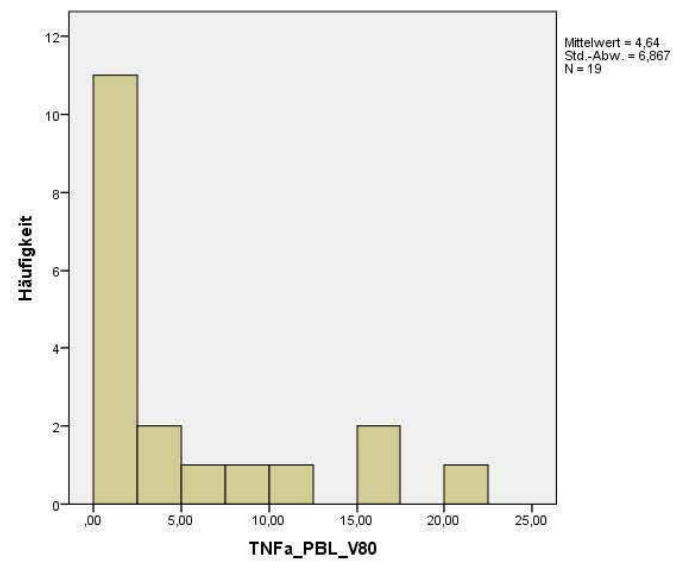


Figure 63 TNFa_PBL_V80: Histogram

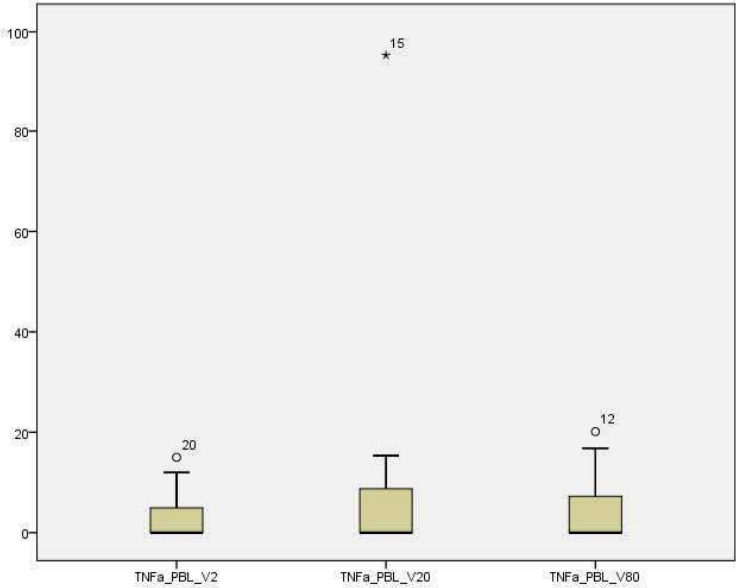


Figure 64 TNFa_PBL: Boxplot

2.17 TNFa_C3h**Table 17 TNFa_C3h: Descriptive Statistics**

		TNFa_C3h_V2	TNFa_C3h_V20	TNFa_C3h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		3,8195	1,6085	13,2474
Median		,0000	,0000	,0000
Standardabweichung		8,33348	4,55599	33,03503
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		36,07	19,51	134,79
Perzentile	25	,0000	,0000	,0000
	50	,0000	,0000	,0000
	75	6,6125	,0000	7,2800

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.332$

V80 vs. Screening, $p = 0.271$

V20 vs. V80, $p = 0.134$

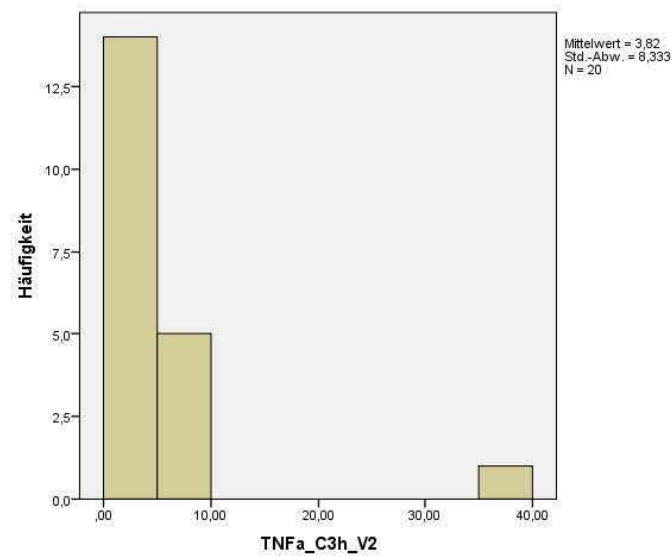


Figure 65 TNFa_C3h_V2: Histogram

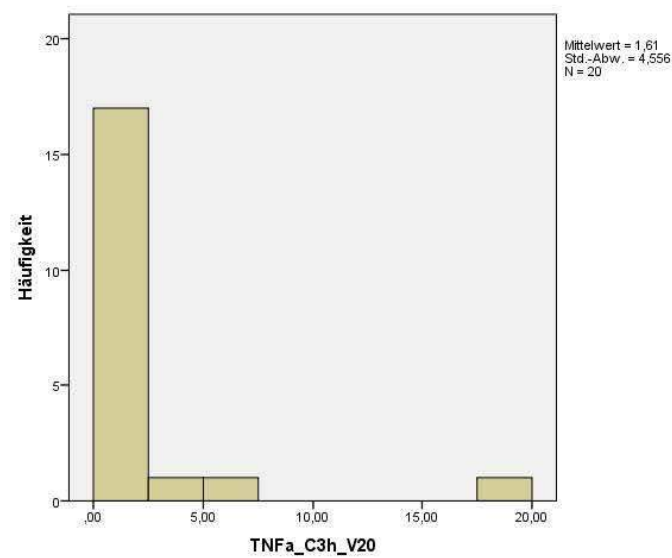


Figure 66 TNFa_C3h_V20: Histogram

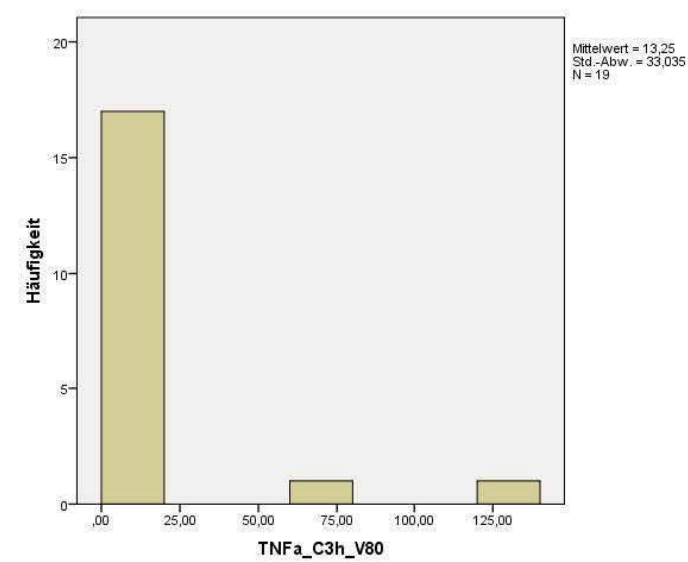


Figure 67 TNFa_C3h_V80: Histogram

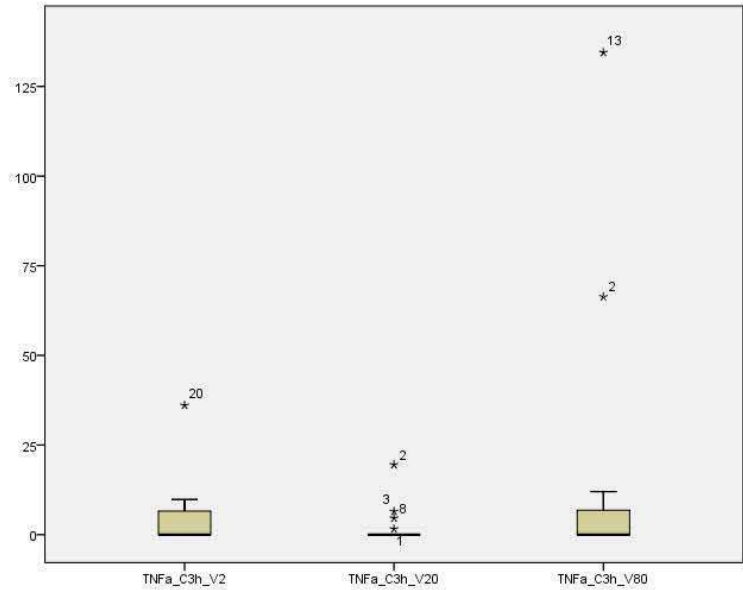


Figure 68 TNFa_C3h: Boxplot

2.18 TNFa_P3h**Table 18 TNFa_P3h: Descriptive Statistics**

		TNFa_P3h_V2	TNFa_P3h_V20	TNFa_P3h_V80
N	Gültig	20	20	19
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		2,444	22,4080	6,6900
Median		,000	,7000	,0000
Standardabweichung		4,7788	75,82167	23,60757
Minimum		,0	,00	,00
Maximum		17,0	341,66	103,60
Perzentile	25	,000	,0000	,0000
	50	,000	,7000	,0000
	75	2,443	7,7150	2,5200

V2: Screening, V20: Visit Dose 20mg, V80 Visit Dose 80mg

Test of Significance:

V20 vs. Screening, $p = 0.233$

V80 vs. Screening, $p = 0.387$

V20 vs. V80, $p = 0.116$

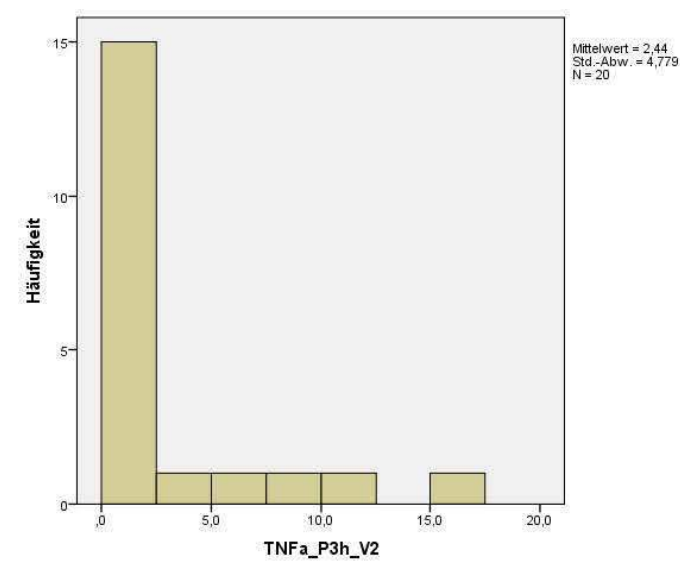


Figure 69 TNFa_P3h_V2: Histogram

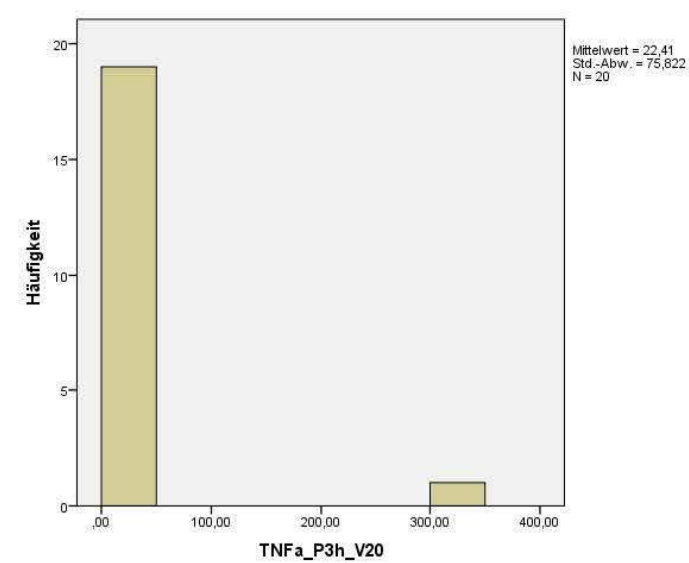


Figure 70 TNFa_P3h_V20: Histogram

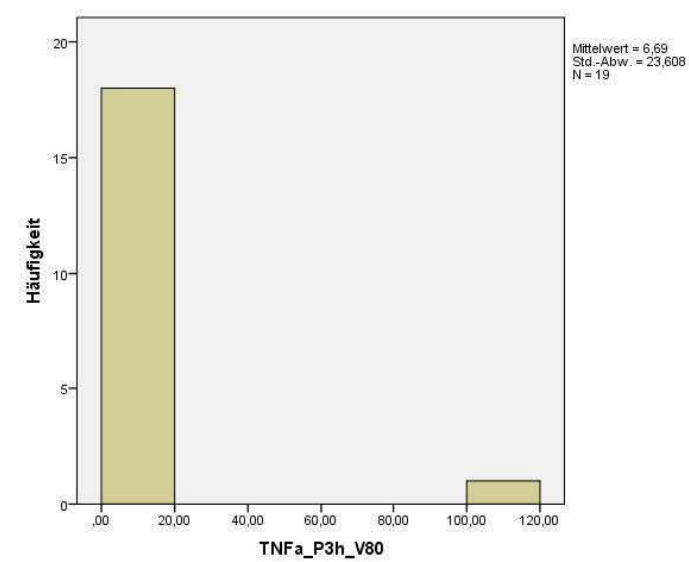


Figure 71 TNFa_P3h_V80: Histogram

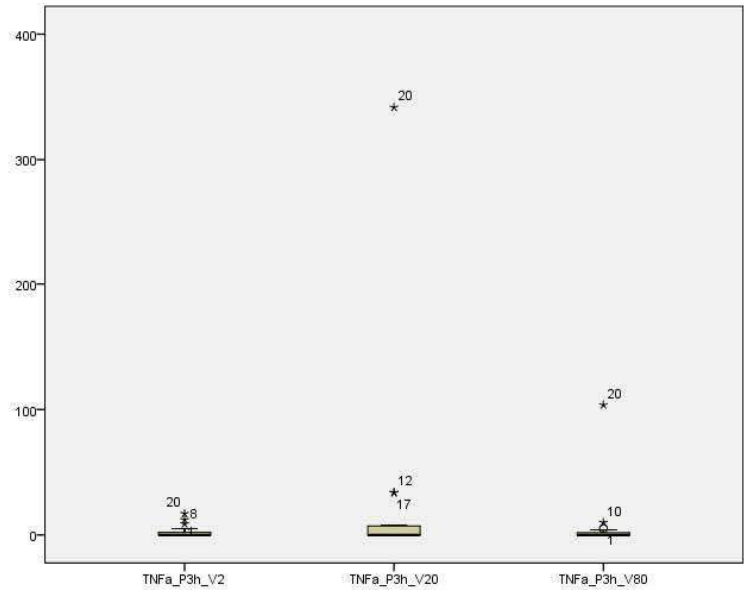


Figure 72 TNFa_P3h: Boxplot

3.

Test of Significance

Table 19 Tests of Significance

Variable	V20 vs Screening ^{4,1}	V80 vs Screening ^{4,1}	V20 vs V80 ^{4,2,3}
Histamin CBL	0.097	0.185	0.538 / 0.399
Histamin PBL	0.238 / 0.041	0.096 / 0.082	1.000 / 0.868 / 0.723
Histamin C20min	0.146	0.054	0.656 / 0.967
Histamin P20min	0.144	0.340	0.694 / 0.688
Histamin C1h	1.000 / 0.107	0.013 / 0.021	0.481 / 0.119 / 0.132
Histamin P1h	0.115 / 0.013	0.004 / 0.020	0.359 / 0.739 / 0.752
IL8 CBL	0.630	0.622	0.899 / 0.908
IL8 PBL	0.743	0.394	0.378 / 0.372
IL8 C3h	0.115 / 0.058	1.000 / 0.384	0.064 / 0.023 / 0.003
IL8 P3h	0.041 / 0.099	0.019 / 0.004	1.000 / 0.633 / 0.633
IL6 CBL	0.466	0.422	0.933 / 0.884
IL6 PBL	0.151	0.351	0.334 / 0.338
IL6 C3h	0.282	0.829	0.217 / 0.209
IL6 P3h	0.115 / 0.581	0.004 / 0.026	1.000 / 0.266 / 0.282
TNFa CBL	0.285	0.981	0.261 / 0.249
TNFa PBL	0.325	0.407	0.506 / 0.505
TNFa C3h	0.332	0.271	0.131 / 0.134
TNFa P3h	0.233	0.387	0.207 / 0.116

¹ Paired t test² Difference V20-V80³ GLM⁴ Nonparametric test (Sign test)