

PRÜFPLANZUSAMMENFASSUNG (SYNOPSIS)

Titel:	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie (Phase III) zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Budesonid 3 mg Brausetabletten bei Patienten mit resistenter oraler chronischer GvHD mit anschließender offener Phase
Studiennummer:	BUM-5/GVH
Ziele:	<ol style="list-style-type: none">1. Prüfung der Wirksamkeit der Budesonid 3 mg Brausetabletten-Mundspülung vs. Placebo-Mundspülung in Hinblick auf die Absenkung des Schweregrads der oralen cGvHD (chronic Graft versus Host Disease; deutsch: chronische Transplantat-Gegen-Wirt-Reaktion) und des mit oraler cGvHD in direktem Zusammenhang stehenden Schmerzes im Mundbereich2. Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit der Mundspüllösung in Form von unerwünschten Ereignissen und Laborparametern.
Phase:	III
Prüfpräparat:	Budesonid 3 mg Brausetablette
Vergleichspräparat:	Placebo-Brausetablette
Studiendesign:	<p><u>Abschnitt 1 (Doppelblindphase)</u> Doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, Parallelgruppe, multizentrisch, 2 Behandlungsgruppen:</p> <p><u>Arm A:</u> Spülen des Mundes mindestens 10 Minuten dreimal täglich mit Budesonid 3 mg Brausetablette aufgelöst in 10 ml Wasser (morgens/mittags/abends), dann ausspucken der Lösung, über einen Zeitraum von 12 Wochen</p> <p><u>Arm B:</u> Spülen des Mundes mindestens 10 Minuten dreimal täglich mit Placebo-Brausetablette aufgelöst in 10 ml Wasser (morgens/mittags/abends), dann ausspucken der Lösung, über einen Zeitraum von 12 Wochen</p> <p><u>Abschnitt 2 (Offene Phase)</u> Spülen des Mundes mindestens 10 Minuten dreimal täglich mit Budesonid 3 mg Brausetablette aufgelöst in 10 ml Wasser (morgens/mittags/abends), dann ausspucken der Lösung, über einen Zeitraum von 40 Wochen</p> <p>Nach Anwendung der Studienmedikation eine Stunde lang nicht trinken/essen.</p>
Studienpopulation:	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Unterschriebene Einverständniserklärung2. Männer oder Frauen zwischen dem 18. und 75. Lebensjahr3. Karnofsky ≥ 704. Orale chronische GvHD nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (cGvHD definiert als GvHD, die über Tag 100 nach Transplantation hinaus fortbesteht)5. Orale cGvHD bestätigt durch das Vorliegen mindestens eines diagnostischen klinischen Zeichens der cGvHD oder Vorliegen mindestens einer charakteristischen Manifestation, die durch relevante Biopsie oder andere relevante Untersuchungen bestätigt wird6. Orale cGvHD vom erosiven und/oder ulzerativen Typ7. NIH-Skala (15-Punkte-Schubert-Skala) ≥ 3, aber mindestens Score 3 (mittelgradig) für Ulzerationen oder mindestens Score 2 (mittelgradig) für Erythem (Lichenoid muss vorliegen, falls keine Ulzerationen vorhanden sind)

	<ol style="list-style-type: none">8. Resistente orale cGvHD ohne orales Ansprechen definiert als das Fehlen eines teilweisen Ansprechens auf die konventionelle Primärbehandlung (d. h. systemisches Prednison und/oder Cyclosporin) nach 4 Wochen9. Im Falle einer konventionellen Primärbehandlung (d. h. systemisches Prednison und/oder Cyclosporin) Dosierung unverändert während der letzten 4 Wochen vor Einschluss (Herabsetzen und Anpassung der Dosierung durch Therapeutische Arzneimittelüberwachung [TDM] erlaubt)10. Im Falle einer Behandlung mit Tacrolimus (FK506), Sirolimus (Rapamycin) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) Dosierung unverändert während der letzten 4 Wochen vor Einschluss (Herabsetzen und Anpassung der Dosierung durch Therapeutische Arzneimittelüberwachung [TDM] erlaubt)11. Negativer Schwangerschaftstest bei Baseline-Termin Woche 0 bei Frauen im gebärfähigen Alter12. Männliche oder weibliche Patienten im zeugungs- beziehungsweise gebärfähigem Alter müssen während der Prüfung der Studienbehandlung eine anerkannte Empfängnisverhütungsmethode verwenden
	<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Diagnose „resistente orale cGvHD“ nicht gesichert2. Symptomatische orale cGvHD nur vom hyperkeratotischen Typ3. Vorliegen einer aktiven bakteriellen, viralen oder Pilzinfektion im Mundraum4. Mangelnde Bereitschaft auf Begleittherapie von Schleimhautläsionen und/oder mit diesen assoziierten Schmerzen im Mundraum zu verzichten (einschließlich visköse Lidocain-Lösung, topische Antimykotika oder Mundspülungen)5. Notwendigkeit der Hinzunahme einer neuen systemischen Therapie, einschließlich Glucocorticoide oder Strahlentherapie6. Lokale Darminfektion7. Leberfunktionsstörung oder Leberzirrhose (ALT(GPT) oder AST(GOT) > 3-fache des oberen Normalwerts); im Falle einer Leber GvHD: Bilirubin > 3 x ULN und /oder ALT oder AST > 5 x ULN8. Falls sorgfältige medizinische Überwachung nicht gewährleistet ist: Tuberkulose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Osteoporose, aktive Ulkuskrankheit, Glaukom, Katarakt, Infektion9. Zweitlinienbehandlung der oralen cGvHD mit topischen Glucocorticoiden (z. B. Dexamethason, Beclometason) innerhalb der letzten vier Wochen10. Anwendung von inhalativen Glucocorticoiden zur Behandlung von z. B. COPD oder Bronchiolitis11. Behandlung mit niedrigdosierter total-lymphatischer Bestrahlung (TLI), intraorale PUVA, extrakorporale Photochemotherapie, Thalidomid, Pentostatin innerhalb der letzten vier Wochen12. Behandlung mit Ketoconazol, Itraconazol oder anderen CYP3A-Inhibitoren außer Fluconazol, Voriconazol, Cyclosporin und Tacrolimus/FK506 (Dosissteigerung nicht erlaubt, siehe Einschlusskriterien 9 und 10)13. Richtige Anwendung der Prüfmedikation nicht erkennbar14. Bestehende oder gewünschte Schwangerschaft oder Stillen15. Bekannte Unverträglichkeit/Überempfindlichkeit gegenüber den Prüfpräparaten oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur oder ähnlichem pharmakologischen Profil16. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Behandlung von cGvHD innerhalb der letzten 30 Tage oder gleichzeitig, oder vorherige Teilnahme an dieser Studie17. Begründete Zweifel hinsichtlich der Mitarbeit des Patienten, z. B. wegen Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
Patientenzahl:	126 Patienten sollen in die Studie eingeschlossen werden

Behandlungs- dauer	Abschnitt 1 (doppelblind Phase) 12 Wochen, 7 Arztbesuche: Ausgangsuntersuchung (Woche 0) / Zwischenuntersuchungen (Arztbesuche in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10) / Abschlussuntersuchung (Arztbesuch in Woche 12) <u>und Nachfolgeuntersuchung 6 Wochen nach Abschlussbesuch 7/Abbruchbesuch.</u> Abschnitt 2 (offene Phase) 40 Wochen, 5 Arztbesuche: Zwischenuntersuchungen (Arztbesuche in den Wochen 14, 16, 28, 40) / Abschlussuntersuchung (Arztbesuch in Woche 52) <u>und Nachfolgeuntersuchung 6 Wochen nach Abschlussbesuch 12/Abbruchbesuch.</u> Telefonische Kontakte (Woche 22, 34, 46)	
Primärer Endpunkt:	Rate des objektiven Ansprechens beim Abschluss-/Abbruch-Arztbesuch mittels NIH-Skala (15-Punkte-Schubert-Skala) und WHO-Ansprechkriterien	
Sekundäre Endpunkte:	<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate gemäß NIH-Definition • Rate des vollständigen/teilweisen Ansprechens, stabile Erkrankung, progressive Erkrankung gemäß WHO-Definition, • Zeit bis zum ersten objektivem Ansprechen, • Verbesserungsrate in einem Subscore der NIH-Skala • Rate der subjektiven Verbesserung (Schmerz, Schlucken, Schlucken von Speisen oder Flüssigkeiten), • Schmerzreduktion, 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Schmerzen im Mundraum und Anwendung von Opiatanalgetika nach der Behandlung, • Beurteilung der Speicheldrüsensekretion, • Karnofsky-Performance-Status, • Dauer der Anwendung von Opiatanalgetika, • Gewichtsverlust/-zunahme, • Beurteilung der Wirksamkeit durch Prüfarzt und Patienten.
Sicherheits- endpunkte:	<ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (UEs) • Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergewicht) • Hämatologie, Blutchemie, Harnuntersuchung • Beurteilung der Verträglichkeit durch Prüfarzt und Patienten 	
Statistische Auswertung:	Das primäre Studienziel ist der Nachweis der Überlegenheit von Budesonid 3 mg Brausetabletten-Spülung gegenüber Placebo-Spülung hinsichtlich des die primäre Wirksamkeitsvariable betreffenden Anteils der Patienten, die bei der Abschluss-/Abbruchuntersuchung ein objektives Ansprechen zeigen. Die primäre Wirksamkeitsvariable wird einer bestätigenden statistischen Auswertung unterzogen ($\alpha = 0,025$, einseitig). Alle sekundären und Sicherheitsparameter werden zu Orientierungszwecken ausgewertet. Die Durchführung der Studie erfolgt unter Verwendung eines sequenziellen, adaptiven, zwei-phasigen Gruppen-Studiendesigns mit der Möglichkeit einer Anpassung der Stichprobengröße nach einer geplanten Zwischenauswertung. Die Zwischenauswertung dient in erster Linie der Verifizierung der bei der Stichprobengrößenberechnung gemachten Annahmen oder der Neuberechnung der Stichprobengröße unter Berücksichtigung der Schätzung des Wirkungsausmaßes in der Zwischenauswertung. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer Beendigung der Studie, sollte sich eine signifikante Überlegenheit zeigen. Zur bestätigenden Prüfung der Hypothese bei der Zwischenauswertung und der Endauswertung wird die inverse Normalmethode der Kombination der p-Werte der Studienphasen verwendet. Als statistischer Test kommt der Normal Approximation Test zum Vergleich zweier Raten zur Anwendung. Zur Schätzung des	

	<p>Behandlungseffekts wird die Differenz zwischen den Anteilen der Patienten mit objektivem Ansprechen und dem zugehörigen zweiseitigen, wiederholten 95%-Konfidenzintervall zur Verfügung gestellt.</p> <p>Für einseitiges $\alpha = 0,025$ und angenommene Anteile von Patienten mit einem objektiven Ansprechen von 60% in der Budesonid-Gruppe und von 35% in der Placebogruppe beträgt die statistische Power des Testverfahrens 80%, wenn die Studienphasen 70 Patienten (35 Patienten pro Behandlungsgruppe) in der ersten Phase und 56 Patienten (28 Patienten pro Behandlungsgruppe) in der zweiten Phase umfassen (insgesamt 126 Patienten).</p>
Anzahl der Prüfzentren:	Ungefähr 40 in Europa und Israel

ABLAUFDIAGRAMM (DOPPELBLINDPHASE)

VORGEHEN Doppelblindphase	ARZTBESUCHE IM RAHMEN DER STUDIE			
	Baseline- Besuch Woche 0 V1	Zwischen- besuche Woche 2- 10 V2-6	Abschluss- besuch Woche 12 oder bei Abbruch V7	<u>Nachfolge- untersuchung 6 Wochen nach Abschlussbesuch 7/Abbruchbesuch****</u>
Patientenauswahl	●			
Patienteninformation und Einverständniserklärung	●			
Demografische Angaben (Alter, Größe, Körpergewicht)	●	<u>Körper- Gewicht</u>	Körper- Gewicht	<u>Körpergewicht</u>
Fallgeschichte	●			
Einschluss-/Ausschlusskriterien	●			
Bestätigung der Studiendiagnose	●			
ggf. Schwangerschaftstest	●		●	
Körperliche Untersuchung: Dokumentation/Veränderungen	●		●	
Vitalparameter	●	●	●	
Beurteilung des Schweregrads der oralen cGvHD	●	●	●	<u>●</u>
Organ-Score-Bestimmung der cGvHD	●		●	
<u>In der Vergangenheit</u> beteiligte Zielorgane bei cGvHD	●			
<u>Aktuell</u> beteiligte Zielorgane bei cGvHD	●		●	
Gesamtansprechen der cGvHD			●	
Objektives Ansprechen der oralen cGvHD		●	●	<u>●</u>
Karnofsky-Performance-Status	●	●	●	
Mikrobiologische Untersuchung*	●	●	●	
Untersuchung des Mundraums**	●	●	●	
Schmerzbeurteilung	●	●	●	

Beurteilung der Speichelflussrate	●	●	●	
Entnahme von Blut- und Urinproben für Laborparameterbestimmungen***	●	●	●	
Entnahme von Blutproben für pharmakogenomische Untersuchungen	●			
Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Prüfarzt/Patienten			●	
Rückgabe des Tagebuchs und Überprüfung der Compliance		●	●	
Ausfüllen und Ausgabe des Tagebuchs	●	●	●	
Überprüfung der Compliance durch Zählen der zurückgegebenen Studienmedikation		●	●	
Unerwünschte Ereignisse		●	●	●
Begleitmedikation	●	●	●	●
Ausgabe der Studienmedikation	●	●	●	
Rückgabe der Studienmedikation		●	●	
Anweisungen zum Beginn der Behandlung	●			
Anweisungen zur richtigen Anwendung der Studienmedikation und Vorführen derselben	●			
Anweisungen zur Rückgabe der Studienmedikation bei den Zwischenbesuchen	●	●	●	
Ausmachen eines Termins für den nächsten Besuch	●	●	●	
Studienabbruch; ggf. Datum, Gründe			●	

* Viren: ggf. nach klinischer Symptomatik **** Nicht zutreffend, wenn Patient in offene Phase wechselt

** zum Ausschluss einer lokalen akuten Reizung durch Zahngewebe

*** Serum-Glukose (nüchtern): nur bei Besuch 1, 4 und 7

ABLAUFDIAGRAMM (OFFENE PHASE)

VORGEHEN Offene Phase	ARZTBESUCHE IM RAHMEN DER STUDIE			
	Zwischen- besuche Woche 14 (V8) Woche 16 (V9) Woche 28 (V10) Woche 40 (V11)	Telefonische Kontakte Woche 22 (TC1) Woche 34 (TC2) Woche 46 (TC3)	Abschluss- besuch Woche 52 oder bei Abbruch V12	<u>Nachfolge- untersuchung 6 Wochen nach Abschlussbesuch 12/Abbruch- besuch</u>
Demografische Daten (Alter, Größe, Körpergewicht)	<u>Körper- Gewicht</u>		Körper- Gewicht	<u>Körper- Gewicht</u>
ggf. Schwangerschaftstest			●	
Körperliche Untersuchung: Dokumentation/Veränderungen			●	
Vitalparameter	●		●	
Beurteilung des Schweregrads der oralen cGvHD	●		●	●

Organ-Score-Bestimmung der cGvHD			●	
<u>Aktuell</u> beteiligte Zielorgane bei cGvHD			●	
Gesamtansprechen der cGvHD			●	
Objektives Ansprechen der oralen cGvHD	●		●	<u>●</u>
Karnofsky-Performance-Status	●		●	
Mikrobiologische Untersuchung*	●		●	
Untersuchung des Mundraums**	●		●	
Schmerzbeurteilung	●		●	
Beurteilung der Speichelflussrate			●	
Entnahme von Blut- und Urinproben für Laborparameterbestimmungen***	●		●	
Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Prüfarzt/Patienten			●	
Rückgabe des Tagebuchs und Überprüfung der Compliance	●		●	
Ausfüllen und Ausgabe des Tagebuchs	●		nur Ausfüllen	
Überprüfung der Compliance durch Zählen der zurückgegebenen Studienmedikation	●	durch Gespräch	●	
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	<u>●</u>
Begleitmedikation	●	●	●	<u>●</u>
Ausgabe der Studienmedikation	●			
Rückgabe der Studienmedikation	●		●	
Anweisungen zur Rückgabe der Studienmedikation bei den Zwischenbesuchen	●			
Ausmachen eines Termins für den nächsten Arztbesuch	●	●		
ggf. Termin für ungeplanten Zwischenbesuch		●		
Studienabbruch; ggf. Datum, Gründe			●	

* Viren: ggf. nach klinischer Symptomatik

** zum Ausschluss einer lokalen akuten Reizung durch Zahngewebe

*** Serum-Glukose (nüchtern): nur bei Besuch 12