

1 Synopse

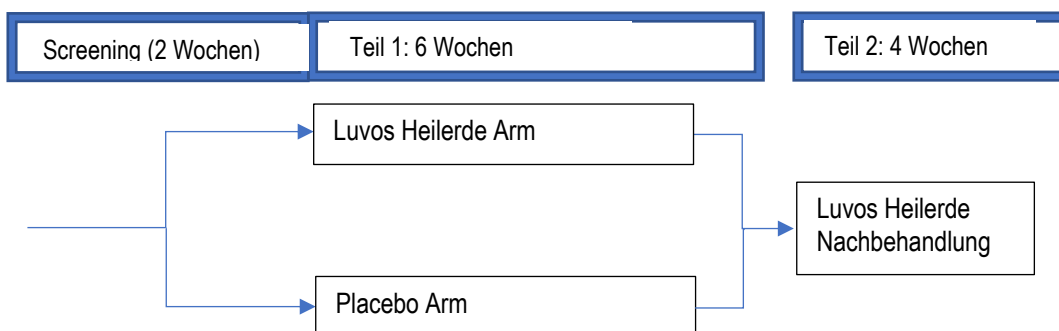
Studientitel	Prospektive, randomisierte, doppelt-blinde, Placebo-kontrollierte multizentrische klinische Prüfung zur Feststellung der klinischen Leistung und Sicherheit von Luvos® Heilerde zur Einnahme bei Patienten mit Diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom (IBS-D)
Studienkurztitel	LUV-IBS-D
Studienziele	Ziel dieser klinischen Prüfung ist die Leistungsbewertung von Luvos® Heilerde magenfein zur Behandlung des Reizdarmsyndroms.
Testprodukt	LHE magenfein und Placebo-Granulat
Indikation	Patienten mit mildem bis moderatem IBS-D
Wissenschaftliche Leitung	Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, KRH Klinikum Siloah Hannover
Haupteinschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von ≥ 18 und ≤ 75 Jahren • gemäß Rom IV Kriterien gesicherte IBS-D Diagnostik basierend auf leitliniengerechter Kolonuntersuchung inkl. Histologie (Stufenbiopsien; Koloskopie inkl. Biopsie) innerhalb von 5 Jahren vor Einschluss, und ohne relevanter Änderung der Symptomatik, • Bewertung der IBS-D Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediane Stuhlfrequenz $> 3/\text{Tag}$, Stuhlkonsistenz Stufe 6/7 Bristol-Stuhl-Skala ○ IBS-SSS > 80 Punkte an Visite 0 und Visite 1 und $\text{Wert}_{\text{IBS-SSS}}(\text{V2}) - \text{Wert}_{\text{IBS-SSS}}(\text{V1}) < 25$ • Ausschluss chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, mikroskopische Kolitis): <ul style="list-style-type: none"> ○ durchgeführte Kolonuntersuchung innerhalb der vergangenen 5 Jahre vor der Studienteilnahme falls der Patient/die Patientin 50 Jahre oder älter ist (Sigmoidoskopie, Kolonkontrastuntersuchung oder Computertomographie (CT)) inkl. Kolonbiopsien <p>Ausschluss klinisch relevant erhöhter Calprotectin Werte im Stuhl bei Einschluss in die Studie (Visite 2)</p>
Studiendesign	Prospektive multizentrische, randomisierte doppel-blinde, Placebo- kontrollierte klinische Prüfung mit Open-Label Follow- Up Phase.

Methodik	<p>Die Patienten erhalten in der verblindeten Behandlungsphase (Teil 1) über einen Zeitraum von 6 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> in der Prüfgruppe: Luvos® Heilerde (magenfein) 3 x 6,5 g in der Vergleichsgruppe: Placebo 3 x 6,5 g <p>sowie in einer anschließenden Open-Label Follow-Up Phase (Teil 2), unter der Voraussetzung einer weiterhin bestehenden Symptomatik, über einen Zeitraum von 4 Wochen in der Prüf- und Vergleichsgruppe: Luvos® Heilerde (magenfein), Beutel mit Granulat 3 x 1 pro Tag LHE magenfein (3 x 6,5 g)</p>
Geplante Studienzeitdaten	<p>Einschluss des ersten Patienten: 06/2021 Abschluss des letzten Patienten: 08/2022 Laufzeit pro Patient max. 74+17=91 Tage, gesamt 14 Monate Einschlussphase</p>
Anzahl der Studienzentren	ca. 5-10 Prüfzentren in Deutschland: Fachärzte für Gastroenterologie sowie Internisten
Anzahl der teilnehmenden Länder	1 (Deutschland)
Patientenzahl	80 [40 pro Behandlungsgruppe]
Primärer Endpunkt	<p>Änderung der Stuhlfrequenz in den letzten 14 Tagen der Behandlungsphase (nach 6 Wochen (V4)) gegenüber den letzten 14 Tagen der Screeningphase, jeweils gemessen als mittlere Anzahl der verfügbaren Stühle pro Tag. Zielparameter ist die Reduktion mittlere Frequenz prä – mittlere Frequenz post. Fehlende Werte im Patiententagebuch werden nicht ersetzt, sondern die mittlere Stuhlfrequenz der verfügbaren Einträge berechnet. Für die mittlere Stuhlfrequenz der Screeningphase ist durch die Einschlusskriterien (siehe Kapitel 8.3.1) eine minimale Anzahl von 12 der 14 Einträge gewährleistet. Für die mittlere Stuhlfrequenz der Behandlungsphase müssen mindestens 4 Einträge im Tagebuch verfügbar sein, sonst gilt der Patient als Therapieversager (siehe Kapitel 9.2.3.6).</p>
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> Änderung der Stuhlkonsistenz in den letzten 14 Tagen der Behandlungsphase gegenüber den letzten 14 Tagen der Screeningphase, jeweils gemessen als mittlere Anzahl der Stühle pro Tag der Konsistenzen: <ul style="list-style-type: none"> Typ 7: flüssig, ohne feste Bestandteile oder Typ 6: einzelne weiche Klümpchen mit unregelmäßigem Rand; anhand der Bristol-Stuhlformen-Skala. Zielparameter ist die Reduktion der mittleren Frequenz von Typ 6/7_{prä} – der mittleren Frequenz von Typ 6/7_{post} Veränderung der Blähungen zwischen Tag 0 und Tag 42 und tägliche Ausprägung des abdominellen

	<p>Schmerzes (gemessen über eine 11-Punkte Skala, Patienten-Beschwerdetagebuch)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Schwere der Reizdarmsymptomatik von Visite 1 bis Visite 4 und Schwere der Symptomatik zu den Einzelvisiten V2 und V3 ermittelt über den IBS-SSS (IBS Severity Scoring System) ausgefüllt durch den Patienten zu den einzelnen Visiten • Veränderung der IBS spezifischen Lebensqualität von Visite 1 bis Visite 4 und IBS spezifische Lebensqualität zu den Einzelvisiten 2 und 3 bestimmt mittels SF12. • Globale Beurteilung der klinischen Leistung durch den Prüfarzt und Patienten an den Visiten 2, 3, und 4. • Zeitpunkt der Einnahme von Buscopan® Plus als Notfallmedikation zur Behandlung der Symptome des IBS-D (Visiten 1 bis 4). • Explorative Erfassung der Symptome für Reizmagen in der Subgruppe von Patienten mit assoziierter, koexistenter Reizmagensymptomatik zur Reizdarmdiagnose. • Compliance (Menge der verbrauchten Studienmedikation) • Vergleich der Anzahl der Patienten mit persistierender Symptomatik nach 6 Wochen, die eine Weiterführung der Behandlungsphase benötigen. • Explorativer Vergleich einiger Endpunkte nach 6 vs. 10 Wochen (in der Verumgruppe und in den Patienten aus dem Placeboarm aus Teil I).
<p>Statistische Auswertung</p>	<p>Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich der klinischen Leistung von LHE. Als confirmatorische Auswertung wird der primäre Endpunkt mit dem Wilcoxon (Mann-Whitney) Rangsummen-Test zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% ausgewertet.</p> <p>Die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgt deskriptiv, so dass keine Anpassung des Signifikanzniveaus erfolgt.</p>

1.1 Beschreibung des Designs

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, zweiarmige (Parallelgruppen), doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische klinische Prüfung (Post-market), mit anschließender offener Nachbeobachtung ("open label follow-up").



1.1.1 Einschlusskriterien

1. Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von ≥ 18 und ≤ 75 Jahren
2. gemäß Rom IV Kriterien gesicherte IBS-D Diagnostik basierend auf Kolonuntersuchung inkl. Histologie (Stufenbiopsien; Koloskopie inkl. Biopsie) innerhalb von 12 Monaten vor Einschluss ,
3. Bewertung der IBS-D Symptomatik:
 - a. Mediane Stuhlfrequenz > 3 /Tag, Stuhlkonsistenz Stufe 6/7 Bristol-Stuhl-Skala
 - b. IBS-SSS > 80 Punkte an Visite 0 und Visite 1 und $\text{Wert}_{\text{IBS-SSS}}(V2) - \text{Wert}_{\text{IBS-SSS}}(V1) < 25$
4. Ausschluss chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, mikroskopische Kolitis):
 - a. durchgeführte Kolonuntersuchung innerhalb der vergangenen 5 Jahre vor der Studienteilnahme falls der Patient/die Patientin 50 Jahre oder älter ist (Sigmoidoskopie, Kolonkontrastuntersuchung oder Computertomographie (CT)) inkl. Kolonbiopsien
 - b. Ausschluss klinisch relevant erhöhter Calprotectin Werte im Stuhl bei Einschluss in die Studie (Visite 2)
5. Vorliegen einer vom Patienten unterschriebenen Einverständniserklärung
6. Einverständnis, dass Veränderungen im Lebensstil und in den Ernährungsgewohnheiten während der Studiendauer vermieden werden
7. Bereitschaft zum regelrechten Führen eines Tagebuches
8. Bei weiblichen Patienten negativer Schwangerschaftstest (dipstick)
9. Vorliegen der Erfassung der täglichen Stuhlfrequenz und -konsistenz von mind. 12 Tagen während der 14-tägigen Screeningphase

1.1.2 Ausschlusskriterien

Erkrankungen:

1. Gesicherte Diagnose mikroskopische Kolitis, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn

Erstellt: Antal Hajos PhD	Revision/Version: 1.2	Revision/Version: 1.2
Datei: SynopsisExt_LHE-2020-12-LUVRDS_Prüfplan_V1.2_27Sept21_SB20210927	Applicable SOP: CS-SOP_01	Seite 4/9

2. Gesicherte Diagnose eines IBS vom Subtyp Obstipation (IBS-C), gemischte IBS (IBS-M), oder undefinierte IBS (IBS-U) nach Rom IV Kriterien
3. Infektiöse Gastroenteritis
4. Bekannte Anomalitäten des Gastrointestinaltraktes (z. B. Megakolon) oder bekannte Erkrankungen, die eine veränderte Magen-Darm-Passage zur Folge haben
5. Ausschluss anderer, im Ermessen des Prüfers mit den Studienzielen interferierender Erkrankungen oder Laboranomalien, basierend auf Laboruntersuchungen nicht älter als 3 Monate, sowie der Anamnese (Patientenakte und/oder Befragung)
6. Patienten mit bekannter oder vermuteter Gallenblasenentzündung (Cholangitis), Gallensteinen, Verschluss der Gallenwege oder anderer Erkrankungen der Gallenblase, Dysfunktion des Sphinkter Oddi oder abdominelle Verwachsungen
7. Vergangene oder vermutete Pankreatitis, Ileus oder gastrointestinale Blutungen in den letzten 12 Monaten.
8. Weibliche Patienten mit bekannter Endometriose
9. Bekannte oder vermutete andere Gründe für Durchfall: Zöliakie; Fruktose-, Laktose-, Sorbitunverträglichkeit oder andere Unverträglichkeiten, die zu einer Durchfallsymptomatik führen
10. Patienten mit malignen Erkrankungen oder Krebsbehandlungen des Magen- und Darmtraktes in den letzten 5 Jahren, sowie allen anderen Bereichen des Körpers in den letzten 2 Jahren vor Einschluss in die Studie mit weiterhin bestehendem Gefährdungspotential
11. Bekannte Autoimmunerkrankungen
12. Immungeschwächte Patienten (Patienten mit Organtransplantation innerhalb der vorangegangenen 3 Jahre, Patienten mit bekannter HIV-Infektion, etc.)
13. Zustand nach Kolonteilresektionen
14. Bekannter Diabetes Mellitus, es sei denn, die Diabetiker sind innerhalb der mindestens letzten 3 Monate stabil eingestellt und ohne Änderung der Medikation, und im Ermessen des Prüfarztes für einen Einschluss geeignet
15. Bekannte Hyper- oder Hypothyreose, Hashimoto Thyreoiditis oder Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung an Hand der Blutwerte von Visite 1
16. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Heilerde, deren Bestandteile, des Placebos oder der Rescue-Medikation Buscopan® Plus
17. Diagnostizierte schwere somatopathische, neurologische und/ oder psychiatrische Erkrankungen, die es dem Patienten erschweren, eine fundierte Entscheidung über die Einwilligung zur Teilnahme in der klinischen Prüfung zu treffen. Die Beurteilung liegt im Ermessen des behandelnden Prüfarztes

Medikation:

18. Einnahme von Neuroleptika bis 1 Monat vor Studienbeginn (Visite 1) und während der Studienteilnahme, ausgenommen sind trizyklische Neuroleptika zur Behandlung von depressiven Zuständen (z. B. Chlorpromazin)
19. Einnahme von Kortikosteroiden bis 1 Monat vor Studienbeginn (Visite 1) und während der Studienteilnahme
20. Einnahme von Medikation zur Behandlung des RDS-D (auch pflanzliche Arzneimittel) zum Zeitpunkt der Visite 1 und innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn; Die

Erstellt: Antal Hajos PhD	Revision/Version: 1.2	Revision/Version: 1.2
Datei: SynopsisExt_LHE-2020-12-LUVRDS_Prüfplan_V1.2_27Sept21_SB20210927	Applicable SOP: CS-SOP_01	Seite 5/9

Einnahme von Buscopan als Rescue-Medikation während der 2 Wochen Screening-phase ist bis maximal 3 Tage vor Initiierung der Therapie mit Prüfpräparat (Visite 1 + 1 Tag, d.h. 2 Tage vor V1) ist erlaubt

21. Andauernde Einnahme von NSAID (Nicht-steroidale Entzündungs-hemmer, z. B. Ibuprofen, Acetylsalicylsäure) über einen Zeitraum von mehr als 14 Tagen vor Studieneinschluss (ausgenommen sind Cyclooxygenasehemmer, die als Antikoagulantien in geringer Dosierung eingesetzt werden)
22. Abweichende Formen der Nahrungsaufnahme:
23. Notwendigkeit der künstlichen Ernährung
24. Anwendung von Formeldiäten
25. Parenterale Ernährung

Allgemeine Anamnese:

26. Patienten, welche 30 Tage vor erstmaliger Einschlussuntersuchung oder während der klinischen Prüfung an anderen Arzneimittelstudien teilnahmen oder teilnehmen, oder vorher in der gleichen Studie teilgenommen haben
27. Patienten mit einer Erkrankung oder in einer Situation, die nach Meinung des Prüfers den Patienten einem signifikanten Risiko aussetzen, die Studienergebnisse beeinträchtigen oder diese erheblich beeinflussen könnten
28. Bestehender Alkoholabusus bzw. Medikamenten- oder Drogenmissbrauch
29. Schwangere, stillende Mütter oder gebärfähige Frauen, die die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode (Pearl-Index < 1) ablehnen
30. Rechtsunfähigkeit und/ oder andere Umstände, die den Patienten davon abhalten, das Wesen, Ziel und Auswirkungen der Studie zu verstehen
31. Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht wurden
32. Unkooperative Patienten
33. Patienten, die die deutsche Sprache nicht ausreichend beherrschen (Einverständniserklärung)
34. Patienten, die in einem Abhängigkeitsverhältnis zu Sponsor, Prüfarzt, anderem Studienpersonal oder dem Prüfzentrum stehen.

Patienten die eine zusätzliche, d.h. koexistente Reizmagensymptomatik zeigen, dürfen und sollen in die Studie eingeschlossen werden, sofern die Reizmagensymptome nicht dominieren, d.h. gemäß Einschlusskriterium 1) muss die prävalente und primäre Diagnose Reizdarm sein.

Erstellt: Antal Hajos PhD	Revision/Version: 1.2	Revision/Version: 1.2
Datei: SynopsisExt_LHE-2020-12-LUVRDS_Prüfplan_V1.2_27Sept21_SB20210927	Applicable SOP: CS-SOP_01	Seite 6/9

1.1.3 Ablaufplan Visiten (Study Flow Chart)

Tabelle 1: Zeitplan

Aktion / Dokumentation	Visite Phase Tag Intervall	0	1	2	3	4	5 (Open Label)
		Screening	Randomisierung	Kontrolle der Behandlung (1)	Kontrolle der Behandlung (2)	Abschlussvisite Teil 1	Abschlussvisite Teil 2
		-21 ±7	0	14 ±3	28 ±3	42 ±3	70 ±4
		Part 1: Randomisiert, parallele Arme			Part 2: Open label		
Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten		X					
Aushändigung von Einverständniserklärung (Kopie) und Versicherungsbedingungen an den Patienten		X					
Ein- / Ausschlusskriterien		X	X ¹				
Demographische Daten		X					
Allgemeine Anamnese		x ²					
Spezifische Anamnese		x ²					
Begleiterkrankungen		X	X				
Begleitmedikation ⁴		X	X	X	X	X	X
Nichtmedikamentöse Begleitmaßnahmen ⁴		X	X	X	X	X	X
Messung der Körpergröße und des Körpergewichtes		X					
Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Körpertemperatur)		X	X			X	X
Urin-Schwangerschaftstest ³		X					
Stuhlprobe zur Calprotectin Bestimmung ⁵		X					
NRS Schmerz/NRS Blähungen, Reizmagensymptome		x ^{Ve}	x ^{Tt}	x ^{Tt}	x ^{Tt}	x ^{Tt}	x ^{Tt}
Stuhlkonsistenz und –frequenz		x ^{Ve}	x ^{Tt}	x ^{Tt}	x ^{Tt}	x ^{Tt}	x ^{Tt}
IBS-SSS ⁶		x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}

Erstellt: Antal Hajos PhD	Revision/Version: 1.2	Revision/Version: 1.2
Datei: SynopsisExt_LHE-2020-12-LUVRDS_Prüfplan_V1.2_27Sept21_SB20210927	Applicable SOP: CS-SOP_01	Seite 7/9

Aktion / Doku- mentation	Visite Phase Tag Intervall	0	1	2	3	4	5 (Open Label)
		Screening	Randomisierung	Kontrolle der Behandlung (1)	Kontrolle der Behandlung (2)	Abschlussvisite Teil 1	Abschlussvisite Teil 2
		-21 ± 7	0	14 ± 3	28 ± 3	42 ± 3	70 ± 4
SF12		x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}	x ^{Ve}
Randomisierung			x				
Ausgabe der Studienmedikation			x			X ⁸	
Ausgabe des Tagebuchs			x			x ⁸	
UEs / SUEs				x	x	x	x
Abfrage Compliance und Symptomatik (Patiententagebuch) ⁷			< -----	-----	-----	----->	----->
Globale Beurteilung klinische Leistung (Prüfer und Patient)				x	x	x	x
Rücknahme des Tagebuchs						x	x
Rücknahme der Studienmedikation						x	
Bewertung der Verträglichkeit der Studienmedikation durch Prüfarzt und Patient (Visuelle Analog Skala VAS)				x	x	x	x

¹ Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien prüfen

² Symptome, die im Zuge der Visite 1 (vor Einnahme der ersten Dosis der Prüfmedikation) auftreten, sind keine UEs, sondern gelten als Anamnese.

³ Bei gebärfähigen Frauen

⁴ Relevante Begleitmedikation und -behandlung, sowie Impfungen werden dokumentiert

⁵ Ergebnisse der Blut- und Stuhlanalytik müssen zur Visite 2 vorliegen

⁶ Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Blähungen und Schmerz werden vom Patienten täglich (abends) im Patiententagebuch erfasst. Zu den Visiten werden die Angaben zu Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz vom Prüfer für die letzten 14 Tage im eCRF erfasst.

⁷ Einnahme der Prüfmedikation wird täglich im Patiententagebuch erfasst.

⁸ Ausgabe Prüfmedikation und eines Patiententagebuches für weitere 4 Wochen Behandlung für diejenigen Patienten, die die Kriterien für die Nachbehandlung (Einschluss in Teil 2) erfüllen.

^{Tt} Täglich im Tagebuch durch den Patienten auszufüllen

^{Ve} Visitenenerhebung: Ausgefüllt durch den Patienten zur Visite

Erstellt: Antal Hajos PhD	Revision/Version: 1.2	Revision/Version: 1.2
Datei: SynopsisExt_LHE-2020-12- LUVRDS_Prüfplan_V1.2_27Sept21_SB20210927	Applicable SOP: CS-SOP_01	Seite 8/9

Notizen:

Erstellt: Antal Hajos PhD	Revision/Version: 1.2	Revision/Version: 1.2
Datei: SynopsisExt_LHE-2020-12-LUVRDS_Prüfplan_V1.2_27Sept21_SB20210927	Applicable SOP: CS-SOP_01	Seite 9/9