

## Zusammenfassung der Studienergebnisse

### Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung und Sicherheit von EMA401 bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie

Studiencode: CEMA401A2202

Vielen Dank!



Novartis, der Auftraggeber dieser klinischen Studie, möchte sich ganz herzlich bei allen Studienteilnehmern bedanken, die an der klinischen Studie zu dem Medikament EMA401 (Olodanigan) teilgenommen haben. Sie und alle anderen Studienteilnehmer haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse darüber gewonnen werden konnten, wie EMA401 bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie wirkt.

Als Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Patienten weltweit. Sie leisten einen wertvollen Beitrag zur medizinischen Forschung und Gesundheitsversorgung.

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen. Die Ergebnisse vieler klinischer Studien werden untersucht, um zu verstehen, welche Medikamente wirken und ob sie sicher sind. Es bedarf vieler Teilnehmer an verschiedenen klinischen Studien weltweit, um Fortschritte in der medizinischen Forschung und in der Gesundheitsversorgung zu erzielen. Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

## Wie lange dauerte diese Studie?

Die Studie wurde so gestaltet, dass jeder Teilnehmer etwa 13 Wochen lang teilnehmen konnte. Die Teilnehmer begannen ihre Behandlung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Studie begann im März 2018. Sie wurde nicht wie geplant abgeschlossen. Novartis beendete diese Studie im Februar 2019 vorzeitig.

## Warum wurde diese Studie vorzeitig beendet?

Die Studie wurde vorzeitig beendet, da im Rahmen einer laufenden Studie an Tieren festgestellt wurde, dass EMA401 bei Affen möglicherweise zu Leberschäden führen kann, nachdem diesen 39 Wochen lang zweimal täglich EMA401 verabreicht wurde. In früheren Studien, in denen Affen EMA401 nur über 13 Wochen erhielten, wurden keine Leberschäden festgestellt. Die Behandlungsdauer für diese Studie betrug ebenfalls 13 Wochen.

Nachdem diese Informationen bekannt wurden, beendete Novartis die Studienbehandlung und bat die Teilnehmer, die mit EMA401 behandelt wurden, für 2 weitere Termine in das Studienzentrum zu kommen, um die Leberwerte zu überprüfen. Nach Abschluss dieser zusätzlichen Sicherheitsnachbeobachtung wurden Informationen zu den Studienbehandlungen gesammelt und ein Bericht der Studienergebnisse erstellt. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf diesem Bericht.

## Warum war diese Studie notwendig?

Wissenschaftler sind auf der Suche nach einer besseren Möglichkeit zur Behandlung verschiedener Arten von neuropathischen Schmerzen. **Neuropathische Schmerzen** sind langanhaltende (chronische) Schmerzen, die durch eine Schädigung oder Funktionseinschränkung von Nervenstrukturen verursacht werden. Neuropathische Schmerzen lassen sich häufig nicht mit üblichen Schmerzmitteln wie Acetaminophen und Ibuprofen behandeln. Zudem können diese zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Im Laufe der Zeit werden die Schmerzen meist schlimmer.

Die häufigste Art von neuropathischen Schmerzen ist die **schmerzhafte diabetische Neuropathie (PDN)**, die auch als schmerzhafte diabetische Nervenschädigung bezeichnet wird. Sie tritt bei Menschen mit Diabetes auf. Diabetes ist eine Erkrankung, bei der der Blutzuckerspiegel erhöht ist. Hohe Blutzuckerwerte können im Laufe der Zeit Nerven im ganzen Körper verletzen und schädigen. Die PDN verursacht häufig ein Taubheitsgefühl oder kribbelnde, bohrende, stechende oder brennende Schmerzen in den Beinen oder Füßen. In schweren Fällen von Gewebsschäden kann es notwendig sein, einen Zeh, ein Fuß oder ein Bein zu amputieren.

Mit dem Medikament EMA401 sollen neuropathische Schmerzen behandelt werden. Möglicherweise kann EMA401 die Schmerzen lindern, die mit einer PDN verbunden sind. Um dies herauszufinden, wurden in dieser klinischen Studie die Wirkung und Sicherheit von EMA401 bei Patienten mit PDN untersucht.

## Studienbehandlung

In dieser Studie wurden folgende Behandlungen angewendet:



**EMA401**, auch Olodanrigan genannt, wurde als Kapsel geschluckt.



**Placebo** (Scheinmedikament) – sieht genauso aus wie das untersuchte Medikament, enthält jedoch keinen Wirkstoff – wurde ebenfalls als Kapsel geschluckt. Durch die Verwendung eines Placebos können Wissenschaftler die Wirkung eines Studienmedikaments besser verstehen.

## Zweck der Studie

Diese Studie sollte neue Erkenntnisse über die Wirkung und Sicherheit von EMA401 liefern. Die wichtigsten Fragen, die in dieser Studie beantwortet werden sollten, waren:

- Konnte EMA401 nach 12 Wochen die Schmerzen der Teilnehmer besser lindern als das Placebo?
- Welche medizinischen Probleme traten bei den Teilnehmern während der Studie auf?

In einer zusätzlichen Sicherheitsnachbeobachtung wurde außerdem die Lebergesundheit der Teilnehmer überprüft, da Ergebnisse aus einer Tierstudie gezeigt hatten, dass EMA401 bei Affen möglicherweise zu Leberschäden führen kann.

## Wer nahm an dieser Studie teil?

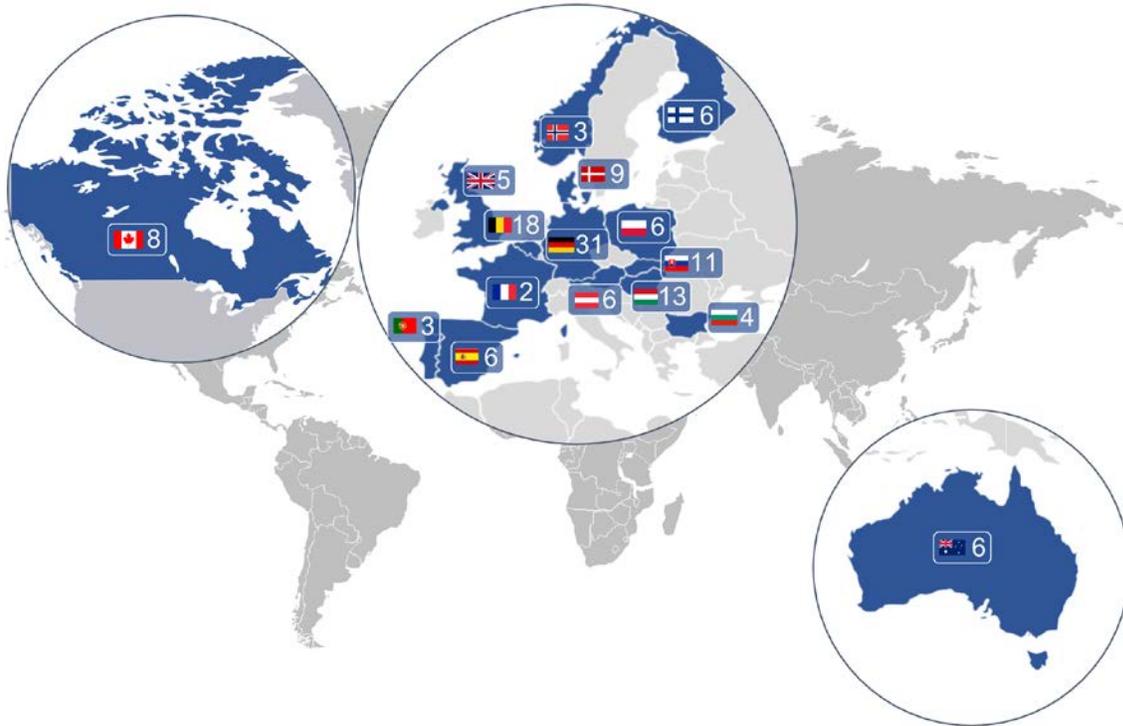
Ursprünglich sollten 400 Teilnehmer in diese Studie aufgenommen werden. Da die Studie vorzeitig beendet wurde, nahmen nur 137 Personen teil – 44 Frauen und 93 Männer. Die Teilnehmer konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

- Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mit PDN seit mindestens 6 Monaten
- Beurteilung der neuropathischen Schmerzen aus Patientensicht als mäßig bis stark
- Keine schweren Leber-, Herz- oder Nierenerkrankungen in der medizinischen Vorgeschichte
- Guter allgemeiner Gesundheitszustand (seelisch und körperlich)

Die Teilnehmer waren zwischen 30 und 94 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt lag bei 65 Jahren.

Die Teilnehmer nahmen an 49 Studienzentren in Australien, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Slowakei, Spanien, Ungarn und im Vereinigten Königreich teil.

## Anzahl der Studienteilnehmer pro Land



## Um welche Art von Studie handelte es sich?

Es handelte sich um eine sogenannte „doppelblinde“ Studie. Das bedeutet, dass die Teilnehmer, die Studienärzte und das Studienpersonal nicht wussten, welche Behandlung die Teilnehmer erhielten. Einige Studien werden auf diese Weise durchgeführt, da die Ergebnisse der Studie beeinträchtigt werden können, wenn bekannt ist, welche Behandlung die Teilnehmer erhalten. Diese Art der Studiendurchführung hilft sicherzustellen, dass die Ergebnisse unvoreingenommen betrachtet werden können.

## Was geschah während der Studie?

### Voruntersuchungsphase

Frühestens 5 Wochen vor der Verabreichung von entweder EMA401 oder Placebo wurden der Gesundheitszustand und die PDN-Symptome der Teilnehmer überprüft, um sicherzugehen, dass sie an dieser klinischen Studie teilnehmen konnten. 137 Teilnehmer konnten an der Studie teilnehmen. Während der Studie wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Teilnehmer regelmäßig überprüft.

## **Behandlungsphase**

Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einer der beiden folgenden Behandlungen zugewiesen:

- **EMA401:** 100 Milligramm (mg) zweimal täglich als Kapsel zum Schlucken
- **Placebo:** zweimal täglich als Kapsel zum Schlucken

Die Teilnehmer nahmen die ihnen zugewiesene Behandlung 12 Wochen lang ein.

Zusätzlich zu ihrer zugewiesenen Studienbehandlung durften die Teilnehmer ihre regulären Medikamente gegen PDN (Pregabalin oder Duloxetin) weiterhin einnehmen.

## **Phase der Behandlungsunterbrechung**

Nach 12 Behandlungswochen wurden nach dem Zufallsprinzip Teilnehmer ausgewählt, die in Woche 13 die Einnahme von EMA401 aussetzen sollten (Behandlungsunterbrechung). Auf diese Weise sollte geprüft werden, wie sich das Absetzen von EMA401 auf die Wirksamkeit und Sicherheit auswirkt. Die Teilnehmer, denen in der Behandlungsphase die Behandlung mit EMA401 zugewiesen wurde, erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder:

- Dieselbe Dosis EMA401 (etwa die Hälfte der Teilnehmer)
- Placebo (etwa die Hälfte der Teilnehmer)

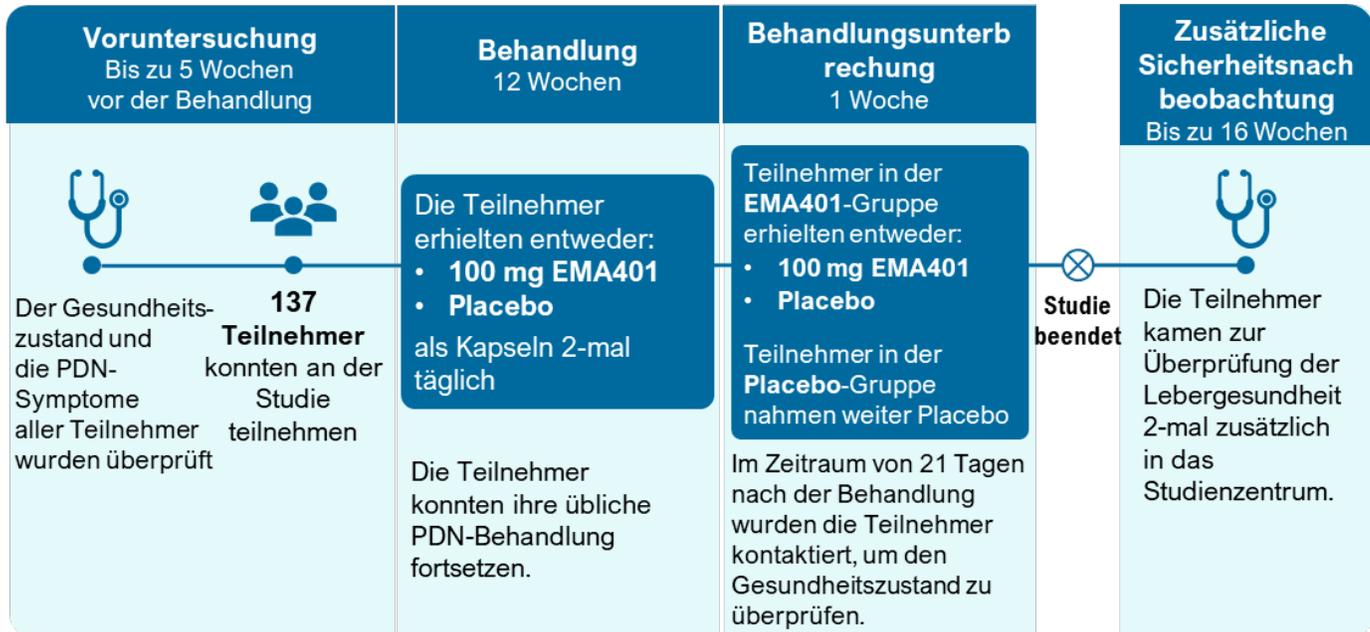
Alle Teilnehmer, denen in der Behandlungsphase das Placebo zugewiesen wurde, nahmen auch in Woche 13 weiterhin das Placebo.

## **Beendigung der Studie durch Novartis**

### **Zusätzliche Sicherheitsnachbeobachtungsphase**

Nachdem neue Sicherheitsinformationen zu EMA401 bekannt wurden, beendete Novartis die Studienbehandlung und bat die Teilnehmer, die mit EMA401 behandelt wurden, für 2 weitere Termine in das Studienzentrum zu kommen, um die Leberwerte zu überprüfen und Blutproben zu entnehmen. Die zusätzliche Sicherheitsnachbeobachtungsphase dauerte bis zu 16 Wochen.

## Aufbau der Studie:



## Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam diese Studie?

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich auf die Gesamtergebnisse aller Teilnehmer aus beiden Behandlungsgruppen, nicht auf die persönlichen Ergebnisse einzelner Teilnehmer. Die persönlichen Ergebnisse können sich von den Gesamtergebnissen unterscheiden und sind nicht in dieser Zusammenfassung aufgeführt. Weitere Informationen zu den Ergebnissen finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.

### Konnte EMA401 nach 12 Wochen die Schmerzen der Teilnehmer besser lindern als das Placebo?

Während der Voruntersuchungs-, Behandlungs- und Behandlungsunterbrechungsphasen bewerteten die Teilnehmer ihre Schmerzen täglich auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen). Ursprünglich war geplant, die Veränderung der Schmerzbewertung zwischen den Teilnehmern aus der EMA401-Gruppe und denen aus der Placebo-Gruppe zu vergleichen.

Da die Studie vorzeitig beendet wurde, konnte nicht bestätigt werden, ob EMA401 die Schmerzen der Teilnehmer nach 12 Wochen besser linderte als das Placebo.

## Welche medizinischen Probleme traten bei den Teilnehmern während der Studie auf?

Gesundheitliche Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet. Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes ungewollte Anzeichen oder Symptom, das bei Teilnehmern während einer Studie auftritt. Als „schwerwiegend“ bezeichnet man unerwünschte Ereignisse, wenn sie lebensbedrohlich sind, anhaltende Probleme verursachen oder eine Versorgung des Teilnehmers im Krankenhaus erforderlich machen. Diese unerwünschten Ereignisse können durch das Studienmedikament verursacht worden sein oder auch nicht.

Es bedarf vieler Untersuchungen, um herauszufinden, ob ein Medikament ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Während einer Studie werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, unabhängig davon, ob diese durch das Studienmedikament hervorgerufen wurden oder nicht. Wenn neue Medikamente untersucht werden, werden daher alle unerwünschten Ereignisse beobachtet, die bei Teilnehmern auftreten.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die während der Behandlungsphase, in den 21 Tagen nach der Behandlung und während der zusätzlichen Sicherheitsnachbeobachtung, die bis zu 16 Wochen dauerte, auftraten. Weitere Informationen zu den unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie auftraten, finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.

### Was waren die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Teilnehmer in beiden Gruppen auftraten, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

## Häufigste nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Zugewiesene Behandlung während der Behandlungsphase	EMA401	Placebo
	Anteil in % (von 69 Teilnehmern)	Anteil in % (von 66 Teilnehmern)
<b>Erkältung</b> Kombinierte Entzündung der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis)	6 % (4)	9 % (6)
<b>Kopfschmerzen</b>	6 % (4)	6 % (4)
<b>Mögliche Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenschädigung</b> Erhöhte Lipase	9 % (6)	0 % (0)
<b>Übelkeit</b> Nausea	6 % (4)	2 % (1)
<b>Mögliche Anzeichen einer Leberschädigung</b> Erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase	6 % (4)	2 % (1)
<b>Schmerzen im Oberbauch</b> Abdominalschmerzen, Oberbauch	7 % (5)	0 % (0)

## Welche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten auf?

Während dieser Studie wurden keine Todesfälle gemeldet. Insgesamt traten bei 8 Teilnehmern (6 % aller Teilnehmer) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

EMA401	Placebo
<p>Bei 5 Teilnehmern aus der EMA401-Gruppe traten insgesamt 5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Plötzliche Gallenblasenentzündung (2 Teilnehmer)</b> Akute Cholezystitis</li> <li>• <b>Gallensteine</b> Cholelithiasis</li> <li>• <b>Infizierter Zeh, der amputiert wurde</b> Lokalisierte Infektion</li> <li>• <b>Reaktion auf das Studienmedikament, einschließlich Sodbrennen, Krämpfen und Durchfall</b> Unverträglichkeit des Produkts</li> </ul>	<p>Bei 3 Teilnehmern aus der Placebo-Gruppe traten insgesamt 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bakterielle Hautinfektion</b> Erysipel</li> <li>• <b>COPD, die sich während der Studie verschlechterte</b> Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</li> <li>• <b>Plötzlich reduzierter Blutfluss zum Herzen</b> Akutes Koronarsyndrom</li> </ul>

## Welche unerwünschten Ereignisse traten während der Sicherheitsnachbeobachtung auf?

Während der zusätzlichen Sicherheitsnachbeobachtung wurden die Teilnehmer auf unerwünschte Ereignisse überwacht, wobei der Schwerpunkt auf spezifischen unerwünschten Ereignissen lag, die mit schweren Leberschäden zusammenhängen könnten.

Insgesamt trat bei 2 Teilnehmern (1 % aller Teilnehmer) während der zusätzlichen Sicherheitsnachbeobachtung ein unerwünschtes Ereignis auf. Alle Ereignisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Nach Beurteilung der Studienärzte stand keines der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit schweren Leberschäden. Ein Teilnehmer zeigte ein mögliches Anzeichen für einen Leberschaden, das jedoch nicht als schwerwiegend eingestuft wurde. Ursache war eine Leberinfektion, die durch Hepatitis ausgelöst wurde.

### Unerwünschte Ereignisse während der Sicherheitsnachbeobachtung

Zugewiesene Behandlung während der Behandlungsphase	EMA401	Placebo
	Anteil in % (von 69 Teilnehmern)	Anteil in % (von 66 Teilnehmern)
Gallensteine Cholelithiasis	1 % (1)	0 % (0)
Infektion durch Hepatitis Leberabszess	1 % (1)	0 % (0)
Mögliche Anzeichen für eine Nierenschädigung Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	0 % (0)	2 % (1)
Verwachsungen im Bauchraum Peritoneale Adhäsionen	1 % (1)	0 % (0)

## Inwiefern war diese Studie hilfreich?

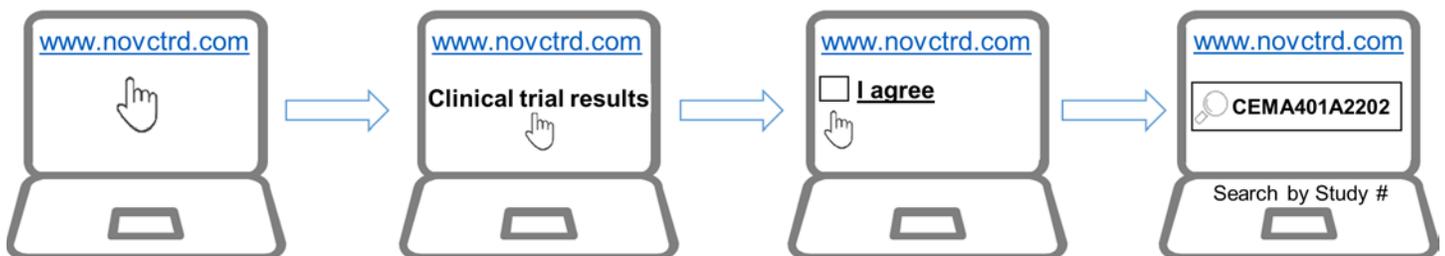
Diese Studie half Wissenschaftlern dabei, mehr über die Sicherheit von EMA401 für Patienten mit PDN zu erfahren. Novartis beendete diese Studie vorzeitig, als neue Sicherheitsinformationen zu EMA401 aus laufenden Studien an Affen bekannt wurden. Darüber hinaus zeigte sich bei Menschen, nachdem die Teilnehmer 2-mal zu einer zusätzlichen Sicherheitsnachbeobachtung ins Studienzentrum gekommen waren, im Allgemeinen ein gutes Sicherheitsprofil von EMA401. Bei keinem Teilnehmer aus der EMA401-Gruppe traten Anzeichen schwerer Leberschäden auf.

Da die Studie vorzeitig beendet wurde, konnte nicht bestätigt werden, ob EMA401 die Schmerzen der Teilnehmer nach 12 Wochen besser linderte als das Placebo.

Bitte bedenken Sie, dass die vorliegende Zusammenfassung sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie bezieht. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen. Die Ergebnisse vieler klinischer Studien werden untersucht, um zu verstehen, welche Medikamente wirken und ob sie sicher sind. Es bedarf vieler Teilnehmer an verschiedenen klinischen Studien weltweit, um Fortschritte in der medizinischen Forschung und in der Gesundheitsversorgung zu erzielen. Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

## Wo finde ich weitere Informationen über diese Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Website „Novartis Clinical Trial Results Database“ ([www.novctrd.com](http://www.novctrd.com)).



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Websites:

- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Geben Sie die NCT-Nummer 03297294 in das Suchfeld ein.
- [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Geben Sie die EudraCT-Nummer 2016-000281-39 in das Suchfeld ein.

**Vollständiger Studientitel:** Eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von EMA401 100 mg b.i.d. zur Reduzierung des durchschnittlichen Scores der Schmerzintensität in den letzten 24 Stunden bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie (EMPADINE)

## Vielen Dank!

Wir möchten uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme an der Studie bedanken. Als Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Patienten weltweit. Sie helfen Wissenschaftlern, wichtige medizinische Fragestellungen zu beantworten und neue Behandlungen zu erproben. Studienteilnehmer leisten einen unschätzbaren Beitrag zur medizinischen Forschung und wir möchten allen Studienteilnehmern für ihren enormen Einsatz danken.



Novartis ist ein weltweit tätiges  
Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz,  
das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse  
von Patienten auf der ganzen Welt anbietet.

1-888-669-6682 (USA); +41-61-324 1111 (EU);

[www.novartisclinicaltrials.com](http://www.novartisclinicaltrials.com)