

**Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte,  
multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon  
(Dimet<sup>®</sup> 20\*) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall**

**Studiencode: RADDIKO**

## **INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT**

**Version 2.0 vom 26.03.2010**

### **Biometrische Auswertung**

**Dr. Jörg Schnitker**

**Institut für angewandte Statistik**

**Dr. Jörg Schnitker GmbH**

**Artur-Ladebeck-Straße 155**

**33647 Bielefeld**

### **Sponsor der klinischen Prüfung**

**InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH**

**Von Humboldt-Straße 1**

**64646 Heppenheim**

**Projektleitung:**

**Martin Dornseiff, Tel.: 06252/95-8102, E-Mail: [martin.dornseiff@infectopharm.com](mailto:martin.dornseiff@infectopharm.com)**

**Dr. Thomas Schwartz, Tel.: 06252/95-8106, E-Mail: [thomas.schwartz@infectopharm.com](mailto:thomas.schwartz@infectopharm.com)**

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet® 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

**Unterschriften**

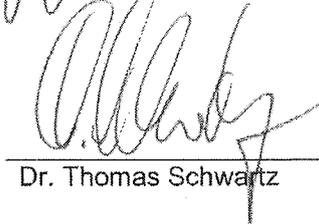
Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu.

**Projektleiter des Sponsors  
und Autor des  
Abschlussberichtes**

  
M. Dornseiff

Heppenheim, 26.03.10  
Ort, Datum

**Projektleiter des Sponsors**

  
Dr. Thomas Schwartz

Heppenheim, 26.03.10  
Ort, Datum

**Biometriker und  
Datamanager**

  
Dr. J. Schnittker

Bielefeld, 26.03.2010  
Ort, Datum

**Medizinprodukte-  
Sicherheitsbeauftragter des  
Sponsors**

  
M. Dornseiff

Heppenheim, 26.03.10  
Ort, Datum

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

## Synopsis

Titel	Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit <u>D</u> odecanol plus <u>D</u> imeticon (Dimet <sup>®</sup> 20) versus 4 % Dimeticon bei <u>K</u> opflausbefall	
Studiencode	RADDIKO	
Prüfzentren	34 Kinder- und Jugendarztpraxen in Deutschland	
Sponsor	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Von-Humboldt-Strasse 1, D-64646 Heppenheim Projektleitung: Dipl.-Biologe Martin Dornseiff, Dr. med. Thomas Schwartz	
Klinische Phase	Einschluss des ersten Patienten: 07. Januar 2010 Abschluss des letzten Patienten: 16. März 2010	
Studienziel	Vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dimeticon plus Dodecanol (Dimet <sup>®</sup> 20) und Dimeticon-Mono (Mono-D) bei Kopflausbefall	
<b>Patienten und Studienpräparate</b>		
Design	prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Untersucher-verblindete Studie (Klinische Prüfung mit Medizinprodukten innerhalb der vorgesehenen Zweckbestimmung)	
Patienten	Anzahl	Eingeschlossene Patienten: n = 108
	Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuter Befall mit Pediculus capitis</li> <li>• Alter ≥ 6 Monate</li> <li>• Einwilligung zur Teilnahme nach ausführlicher Aufklärung</li> </ul>
	Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Prüf- oder Vergleichspräparates</li> <li>• Läusetherapie in den vorangegangenen 2 Wochen</li> <li>• Schwere Hauterkrankung oder offene Wunden am behaarten Kopf</li> <li>• Sekundärinfektion im Bereich des behaarten Kopfes</li> <li>• Behandlung mit Co-Trimoxazol oder Trimethoprim in den letzten 4 Wochen bzw. jetzt neu anzusetzende Behandlung</li> </ul>

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

	Fortsetzung Ausschluss- kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unfähigkeit der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten die Studieninhalte zu verstehen</li> <li>• Gleichzeitige Teilnahme eines anderen Haushaltsmitglieds an der klinischen Prüfung</li> <li>• Vorherige Teilnahme an dieser klinischen Prüfung</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage.</li> </ul>
Prüfpräparat	Dimet <sup>®</sup> 20 (Wirkstoffe: Dimeticon und Dodecanol)	
Vergleichspräp.	Mono-D (Wirkstoff: Dimeticon)	
Anwendung	Applikation	Gemäß Gebrauchsinformation der Präparate (sorgfältig ins trockene Haar einmassieren)
	Dauer	Gemäß Gebrauchsinformation der Präparate: 20 Minuten bei Dimet <sup>®</sup> 20 und 8 Stunden (bzw. über Nacht) bei Mono-D jeweils mit anschließendem Auswaschen, 2-malige Behandlung im Abstand von 8-10 (Dimet <sup>®</sup> 20) bzw. 7 Tagen (Mono-D).

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

<b>Untersuchungsplan</b>		
<b>Visite 1: Tag 1 Einschluss</b>	<b>Visite 2: Tag 6-7 Kontrolluntersuchung</b>	<b>Visite 3: Tag 16-20 Abschlussuntersuchung</b>
1. Diagnosestellung 2. Ausführliche Aufklärung (mündlich und schriftlich) 3. Mündliche Einwilligung 4. Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 5. Abgabe des verblindeten Studienpräparates gemäß vorgegebener Randomisierung 6. Erläuterung der Anwendung beider Studienpräparate (Einwirkzeit 20 min. bei Dimet <sup>®</sup> 20 bzw. 8 Std. (bzw. über Nacht) bei Mono-D; Nissenkämmen nur bei Dimet <sup>®</sup> 20) 7. Abgabe des Patiententagebuchs	1. Kontrolle auf lebende Läuse (Adulte oder Larven) mittels diagnostischem Kämmen mit einem Nissenkamm (3-5 Minuten) 2. Dokumentation der Erstbehandlung 3. Anamnestische und klinische Erfassung von Nebenwirkungen	1. Kontrolle auf lebende Läuse (Adulte oder Larven) mittels diagnostischem Kämmen mit einem Nissenkamm (3-5 Minuten) 2. Dokumentation der Zweitbehandlung 3. Anamnestische und klinische Erfassung von Nebenwirkungen 4. Rücknahme des Studienpräparates und des Patiententagebuchs
<b>Danach:</b> Erste Anwendung des Studienpräparates gemäß Gebrauchsinformation zu Hause (ggf. durch die Eltern).	<b>Danach:</b> Zweite Anwendung des Studienpräparates gemäß Gebrauchsinformation zu Hause (ggf. durch die Eltern) 8-10 Tage (Dimet <sup>®</sup> 20) bzw. 7 Tage (Mono-D) nach der Erstanwendung.	

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

<b>Auswertung</b>		
Primäres Zielkriterium	Wirksamkeitsrate	Freiheit von lebenden Läusen (Adulte oder Larven) bei der Abschlussuntersuchung (Tag 16-20)
Sekundäre Zielkriterien	Wirksamkeit	Freiheit von lebenden Läusen (Adulte oder Larven) bei der Kontrolluntersuchung (Tag 6-7) Patientenzufriedenheit mit der Therapie
	Sicherheit	Anzahl von Nebenwirkungen
Statistische Methodik	Prüfung auf Nichtunterlegenheit von Dimet <sup>®</sup> 20 gegenüber Mono-D, Nichtunterlegenheitsgrenze $-0.1$ . Zweistufiges fallzahladaptives Design (Bauer und Köhne) mit Analyse der 1. Stufe nach 108 abgeschlossenen Patienten. Signifikanzniveau der 1. Stufe $\alpha=0.0102$ einseitig. Primäre Analyse im Per Protocol Kollektiv (PP), sekundäre Analysen explorativ.	

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

<b>Ergebnisse und Schlussfolgerungen</b>	
<b>Wirksamkeit</b>	<p>Der Anteil lausfreier Patienten beträgt im PP-Kollektiv (N=105)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimet<sup>®</sup> 20 : 53/53 (100.0%)</li> <li>• Mono-D : 48/52 ( 92.3%).</li> </ul> <p>Die Differenz "Dimet<sup>®</sup> minus Mono-D" weist das 95%-Konfidenzintervall [-0.0283 0.1822] auf, die Nichtunterlegenheit von Dimet<sup>®</sup> 20 kann mit <math>p=0.0005</math> gefolgert werden.</p> <p>Der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Dimet<sup>®</sup> 20 versus Mono-D ist damit auf dem Niveau <math>\alpha=0.025</math> bereits nach Stufe 1 des Bauer-Köhne-Designs erbracht.</p> <p>Sensitivitätsanalyse ITT: Das Studienergebnis wird im ITT-Kollektiv (N=108) bestätigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimet<sup>®</sup> 20 : 54/54 (100.0%) lausfreie Patienten</li> <li>• Mono-D : 50/54 ( 92.6%) lausfreie Patienten</li> <li>• Konfidenzintervall der Therapiedifferenz: [-0.0294 0.1776]</li> <li>• Test auf Nichtunterlegenheit: <math>p=0.0005</math>.</li> </ul> <p>Ergebnis an Visite 2: Bereits an Visite 2 kann die Nichtunterlegenheit von Dimet<sup>®</sup> 20 vs. Mono-D belegt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimet<sup>®</sup> 20 : 51/54 (94.4%) lausfreie Patienten</li> <li>• Mono-D : 47/54 (87.0%) lausfreie Patienten</li> <li>• Konfidenzintervall der Therapiedifferenz: [-0.0486 0.1968]</li> <li>• Test auf Nichtunterlegenheit: <math>p=0.0027</math>.</li> </ul> <p>Das Switching auf die Überlegenheitsprüfung liefert keine statistisch signifikanten Ergebnisse.</p>
<b>Sicherheit</b>	<p>In der Dimet<sup>®</sup> 20-Gruppe wurden bei 4 von 54 Patienten (7.4%) insgesamt 6 Nebenwirkungen dokumentiert, in der Mono-D-Gruppe bei 1 von 54 Patienten (1.9%) eine Nebenwirkung. Die Nebenwirkungen waren allesamt vorübergehend und nicht schwerwiegend. Es handelte sich ausschließlich um lokale Erscheinungen an der Applikationsstelle bzw. Haarstrukturveränderungen.</p> <p>Keine der Nebenwirkungen unter Dimet<sup>®</sup> 20 erforderte eine medikamentöse oder sonstige Therapie. Ein Vorkommnis im Sinne der MPSV trat nicht auf.</p>

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Schlussfolgerungen	Die zweimalige Behandlung mit Dimet <sup>®</sup> 20 im Abstand von 8-10 Tagen unter realitätsnahen Praxisbedingungen hat bei allen im PP-Kollektiv ausgewerteten Patienten (n=53) zur Tilgung des Kopflausbefalls geführt, während die Behandlung mit Mono-D bei 4 von 52 Patienten nicht erfolgreich war. Die Behandlung mit Dimet <sup>®</sup> 20 stellt daher hinsichtlich der Wirksamkeit bei Kopflausbefall eine mindestens gleichwertige Alternative zu dem anerkannt wirksamen aktiven Komparator Mono-D dar. Dimet <sup>®</sup> 20 weist jedoch Vorteile in der Anwendung auf, da es nicht wie Mono-D mindestens 8 Stunden (in der Regel über Nacht) einwirken muss, sondern nach 20 Minuten wieder abgewaschen werden kann.
--------------------	--

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGS- UND DEFINITIONSVERZEICHNIS.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>GESETZLICHE GRUNDLAGEN.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>PRÜFÄRZTE UND ADMINISTRATIVE STRUKTUR .....</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>STUDIENZIELE .....</b>	<b>13</b>
<b>6</b>	<b>STUDIENABLAUF .....</b>	<b>13</b>
6.1	STUDIENDESIGN.....	13
6.2	STUDIENPOPULATION .....	14
6.2.1	<i>Einschlusskriterien</i> .....	14
6.2.2	<i>Ausschlusskriterien</i> .....	14
6.3	PRÜFPRÄPARAT UND VERGLEICHSPRÄPARAT .....	14
6.3.1	<i>Prüfpräparat:</i> .....	15
6.3.2	<i>Vergleichspräparat:</i> .....	15
6.4	VERBLINDUNG, RANDOMISIERUNG UND PATIENTENALLOKATION .....	15
6.4.1	<i>Verblindung</i> .....	15
6.4.2	<i>Randomisierung</i> .....	15
6.4.3	<i>Allokation der Patienten zu den Behandlungsgruppen</i> .....	16
6.5	AUSGABE, ANWENDUNG UND RÜCKNAHME DES STUDIENPRÄPARATES .....	16
6.6	BEGLEITMEDIKATION: .....	17
6.7	UNTERSUCHUNGSPLAN .....	17
6.7.1	<i>Visite 1</i> .....	18
6.7.2	<i>Visite 2</i> .....	19
6.7.3	<i>Visite 3</i> .....	20
6.8	DOKUMENTATION .....	20
6.9	DATENMANAGEMENT .....	20
6.10	NEBENWIRKUNGEN .....	21
6.10.1	<i>Definition einer Nebenwirkung</i> .....	21
6.10.2	<i>Definition einer schwerwiegenden Nebenwirkung bzw. eines Vorkommnisses</i> .....	22
6.10.3	<i>Erfassung von Nebenwirkungen</i> .....	22
6.10.4	<i>Dokumentation von Nebenwirkungen</i> .....	23
6.10.5	<i>Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen bzw. Vorkommnissen</i> .....	23
6.10.6	<i>Meldung von nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen</i> .....	23

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

6.11	VORZEITIGE BEENDIGUNG DER KLINISCHEN PRÜFUNG .....	23
6.12	STATISTISCHE METHODEN UND FALLZAHLPLANUNG .....	24
6.12.1	<i>Zielparameter für Wirksamkeit und Sicherheit</i> .....	24
6.12.2	<i>Schätzung des Stichprobenumfangs</i> .....	24
6.12.3	<i>Umgang mit fehlenden Werten (Hauptzielparameter)</i> .....	25
6.12.4	<i>Datensätze für die Auswertung</i> .....	25
6.12.5	<i>Statistische Auswertung und Nullhypothese</i> .....	26
<b>7</b>	<b>PATIENTEN</b> .....	<b>27</b>
7.1	DISPOSITION DER PATIENTEN UND PROTOKOLLVERLETZUNGEN.....	27
7.2	FLOW-DIAGRAMM (CONSORT-SCHEMA).....	29
7.3	DEMOGRAPHISCHE ANGABEN UND ALLGEMEINE BASELINEPARAMETER .....	30
7.4	CHARAKTERISTIKA DER BEHANDLUNG .....	31
7.5	DAUER DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNG .....	35
<b>8</b>	<b>AUSWERTUNG DER WIRKSAMKEIT</b> .....	<b>36</b>
8.1	ERGEBNIS DES HAUPTZIELPARAMETERS: PATIENTEN OHNE LÄUSE BEI VISITE 3 (PP-KOLLEKTIV).....	36
8.2	SENSITIVITÄTSANALYSE DES HAUPTZIELPARAMETERS (AUSSCHLUSS ALLER PROTOKOLLABWEICHUNGEN) 37	
8.3	SENSITIVITÄTSANALYSE DES HAUPTZIELPARAMETERS (ITT-KOLLEKTIV).....	38
8.4	NEBENZIELPARAMETER: PATIENTEN OHNE LÄUSE BEI VISITE 2 .....	39
8.5	VERMUTETE GRÜNDE FÜR EINE NONRESPONSE (VISITE 3).....	39
<b>9</b>	<b>AUSWERTUNG DER SICHERHEIT</b> .....	<b>40</b>
9.1	ÜBERBLICK DER SICHERHEITSDATEN .....	40
9.2	NEBENWIRKUNGEN .....	40
9.3	ANALYSE DER AUFGETRETENEN NEBENWIRKUNGEN .....	40
9.4	SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN UND MEDIZINPRODUKTE-VORKOMMNISSE .....	40
<b>10</b>	<b>DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN</b> .....	<b>42</b>
<b>11</b>	<b>TABELLEN, ABBILDUNGEN UND GRAPHIKEN</b> .....	<b>45</b>
<b>12</b>	<b>REFERENZEN</b> .....	<b>46</b>
<b>13</b>	<b>ANHÄNGE</b> .....	<b>48</b>

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

**1 Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis**

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGBl	Bundesgesetzblatt
CE	Conformité Européenne
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LL	lebende Läuse
LLT	Lowest Level Term (MedDRA)
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MPG	Gesetz über Medizinprodukte
MPSV	Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung
n, N	numerus, Anzahl
p	probability, Wahrscheinlichkeit
Pat.-ID	Patienten-Identifikationsnummer (Zentrums-Nr./Random-Nr.)
PP	Per-protocol
PT	Preferred Term (MedDRA)
SAS	Statistical Analysis System
SOC	System Organ Class (MedDRA)
vs.	versus

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## 2 Gesetzliche Grundlagen

Es handelt sich um eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten, die gemäß Medizinproduktegesetz (MPG) (in der Fassung der Bekanntmachung vom 07.08.2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 29.07.2009 (BGBl. I S. 2326) geändert worden ist) durchgeführt wurde. Da die beiden Medizinprodukte die CE-Kennzeichnung tragen und in der vorgesehenen Zweckbestimmung angewendet wurden, finden gemäß § 23 MPG die Bestimmungen der §§ 20 und 21 des MPG keine Anwendung, d.h. eine schriftliche Einwilligung des Patienten, eine Anzeige des Auftraggebers bei der zuständigen Behörde oder die Vorlage bei einer Ethikkommission waren nicht erforderlich.

Voraussetzung für eine Teilnahme war jedoch, dass der Patient bzw. Erziehungsberechtigte nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung sein Einverständnis zur Teilnahme an der klinischen Prüfung erklärt hat. Der Patient bzw. die Erziehungsberechtigten konnte(n) die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen vorzeitig beenden, ohne dass dadurch Nachteile für die weitere Behandlung entstanden.

Die Vorgaben des Datenschutzes wurden eingehalten. Die Dokumentation der Daten erfolgte anonymisiert. Somit ist außerhalb des Prüfzentrums eine Identifikation der Patienten, die an der Studie teilnahmen, nicht möglich und die erhobenen Daten können keiner bestimmten Person zugeordnet werden.

## 3 Prüfähärzte und administrative Struktur

### Prüfähärzte

Die klinische Prüfung wurde von 36 in Deutschland niedergelassenen Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin (34 Praxen) durchgeführt. In jedem Prüfzentrum war mindestens ein Mitarbeiter/eine Mitarbeiterin (Arzt/Ärztin oder Assistenzpersonal) in der Erkennung und Bewertung von Läusebefall geschult und erfahren (sog. geschultes Personal). Um eine repräsentative Stichprobe der Kopflauspopulationen zu bekommen, wurden Kinder- und Jugendarztpraxen aus dem gesamten Bundesgebiet als Prüfzentren gewählt. Eine Liste der Prüfähärzte befindet sich im Anhang 2.

### Sponsor und Studienkoordination

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Von-Humboldt-Strasse 1, 64646 Heppenheim.

Projektleitung: Dipl.-Biologe Martin Dornseiff und Dr. med. Thomas Schwartz

Bearbeitung von Nebenwirkungen: Dipl.-Biologe Martin Dornseiff (Sicherheitsbeauftragter für Medizinprodukte) und Dr. med. Thomas Schwartz (Stufenplanbeauftragter Medizin).

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## **Biometrische Planung und Auswertung**

Dr. Jörg Schnitker, Institut für angewandte Statistik, Dr. Jörg Schnitker GmbH, Artur-Ladebeck-Str. 155, 33647 Bielefeld.

## **4 Einleitung**

Der Befall mit Kopfläusen (*Pediculus humanus capitis*) ist nach wie vor die häufigste Parasitose im Kleinkind- und Schulkindalter in Mitteleuropa (1, 2). Die geschätzte Inzidenz beträgt rund 1.500 Neuerkrankungen/10.000 Kinder/Jahr (1).

In der RADDIKO-Studie wurden 2 zertifizierte, im Handel befindliche Medizinprodukte in der Behandlung des Kopflausbefalls untersucht. Die beiden Präparate sind physikalisch wirkende Pediculozide, die zu den Standardtherapeutika bei Kopflausbefall gehören.

Das Prüfpräparat Dimet<sup>®</sup> 20 enthält als wirksame Bestandteile Dimeticon und Dodecanol. Dimeticon ist ein Silikonöl, das z.B. auch in vielen kosmetischen Cremes und Salben sowie in Haarpflegeprodukten enthalten ist. Es lagert sich auf Läusen und Lauseiern sowie auf deren Atmungsöffnungen ab, dringt über die Atemöffnungen in das Tracheensystem der Laus ein und füllt die Atemwege bis in die feinsten Verzweigungen aus. Dadurch wird innerhalb kurzer Zeit die Sauerstoffzufuhr zum zentralen Nervensystem der Laus unterbunden und die Parasiten sterben ab (7). Dodecanol ist ein Alkohol, der den Schutzpanzer der Läuse angreift und ihre Abtötung beschleunigt (5, 6). Beide Wirkstoffe wirken rein physikalisch und ergänzen bzw. verstärken sich in ihrer Wirkung. Aufgrund der physikalischen Wirkungsweise ist eine Resistenzentwicklung gegen Dimet<sup>®</sup> 20 nach heutigem Wissen nicht möglich. Das Vergleichspräparat Mono-D enthält als Wirkstoff Dimeticon (4 %).

## **5 Studienziele**

In dieser klinischen Prüfung wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Dimet<sup>®</sup> 20 und Mono-D bei Kopflausbefall untersucht und miteinander verglichen.

## **6 Studienablauf**

### **6.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Untersucher-verblindete klinische Prüfung mit zwei zertifizierten, im Handel befindlichen Medizinprodukten, die in der vorgesehenen Zweckbestimmung (d.h. zur Behandlung des Kopflausbefalls) angewendet wurden.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## 6.2 Studienpopulation

Für die Studie konnten alle Patienten rekrutiert werden, die sich mit akutem Kopflausbefall in den Studienzentren (Praxen für Kinder- und Jugendmedizin) vorstellten bzw. vorgestellt wurden und die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Die Prüfärzte wurden angewiesen, Patienten mit Kopflausbefall konsekutiv in die Studie einzuschließen, bis die gewünschte Fallzahl erreicht ist. Eine Positiv- oder Negativauswahl der Patienten sollte unterbleiben, um eine repräsentative Stichprobe der vom Kopflausbefall betroffenen Patienten zu erzielen.

### 6.2.1 Einschlusskriterien

1. Akuter Kopflausbefall
2. Alter  $\geq$  6 Monate
3. Mündliche Einverständniserklärung des Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten nach ausführlicher Aufklärung (schriftlich und mündlich).

### 6.2.2 Ausschlusskriterien

1. Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Prüf- oder Vergleichspräparates (Dimeticon, Dodecanol, Cyclomethicon oder Isopropylalkohol)
2. Läusetherapie in den vorangegangenen 2 Wochen
3. Schwere Hauterkrankung oder offene Wunden am behaarten Kopf
4. Sekundärinfektion im Bereich des behaarten Kopfes
5. Behandlung mit Co-Trimoxazol oder Trimethoprim (mögliche pedikulozide Wirkung!) in den letzten 4 Wochen bzw. jetzt neu anzusetzende Behandlung
6. Unfähigkeit des Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten die Studieninhalte zu verstehen
7. Gleichzeitige Teilnahme eines anderen Haushaltsmitglieds an der klinischen Prüfung (Cave: Verwechslung der Präparate)
8. Vorherige Teilnahme an dieser klinischen Prüfung
9. Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage.

## 6.3 Prüfpräparat und Vergleichspräparat

Die Prüf- und Vergleichspräparate wurden vom Sponsor kostenlos zur Verfügung gestellt

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

### 6.3.1 Prüfpräparat:

Dimet<sup>®</sup> 20\* mit den Wirkstoffen Dimeticon und Dodecanol. Darreichungsform: Lösung. Chargen-Bezeichnung: IP120901.1. Verfalldatum: Dezember 2011. Hersteller: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Heppenheim.

\* Während der klinischen Phase der Studie wurde die Bezeichnung des Medizinproduktes von DODIPED Plus in Dimet<sup>®</sup> 20 geändert, daher die Abweichung gegenüber dem Prüfplan.

### 6.3.2 Vergleichspräparat:

Das Vergleichspräparat (Mono-D) enthält als Wirkstoff 4 % Dimeticon.

Darreichungsform: Lösung.

## 6.4 Verblindung, Randomisierung und Patientenallokation

### 6.4.1 Verblindung

Jeweils 2 Flaschen zu 100 ml des Prüf- bzw. Vergleichspräparates waren in einem neutralen, versiegelten Umkarton verpackt, der mit Randomnummer, Studiencode sowie Name und Anschrift des Sponsors beschriftet war. Die Ausgabe des Studienpräparates an die Patienten/Erziehungsberechtigten erfolgte im versiegelten Karton nach Einschluss des Patienten. Es war folglich von außen für den Prüfarzt nicht erkennbar, ob der Umkarton das Prüf- oder das Vergleichspräparat enthielt (Untersucher-verblindet). Alle Maßnahmen, die die Verblindung gefährdeten waren zu unterlassen (z.B. Öffnen des Umkartons durch den Prüfarzt, Sprechen mit dem Patienten über das zugeordnete Präparat usw.). Die Rückgabe der Flaschen durch den Patienten an das Prüfzentrum und der Versand vom Prüfzentrum an den Sponsor erfolgten in dem verschlossenen Umkarton.

Die Prüfarzte dokumentierten für jeden Patienten im Prüfbogen, ob die Untersucher-Verblindung zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie aufgehoben wurde (ggf. mit Begründung).

Das gegenüber dem Untersucher verblindete Prüf- bzw. Vergleichspräparat wird im Folgenden auch als „Studienpräparat“ bezeichnet.

### 6.4.2 Randomisierung

Die Randomisierungsliste wurde vom Sponsor mit der aktuellen Version der Online-Randomisierungssoftware [www.randomization.com](http://www.randomization.com) erstellt (Entwickler Gerard E. Dallal, Ph.D.,

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Leiter Biostatistic Unit des Jean Mayer USDA Human Nutrition Reserach Center on Aging at Tufts University, Boston, USA, Zugriff: 14.12.09) und von der Qualitätssicherung des Sponsors freigegeben. Das Original der Randomisierungsliste wurde datiert, paraphiert und bei der Qualitätssicherung der Infectopharm GmbH bis zur Auswertung hinterlegt.

In der Randomisierungsliste wird sequentiellen Randomnummern jeweils eine der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Diese Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierung erfolgte gemäß der Methode der *randomly permuted blocks* in ausbalancierten Randomblöcken der Blockgröße 6. Die Größe der Randomblöcke wurde den Prüfarzten nicht mitgeteilt.

#### 6.4.3 Allokation der Patienten zu den Behandlungsgruppen

Jedem Prüfzentrum wurde vom Sponsor eine festgelegte Anzahl von fortlaufenden Randomnummern zugeteilt. Die Studienpräparate wurden immer als Vielfaches der Randomblockgröße versandt (6 Randomnummern oder ein Vielfaches). Der Sponsor übersandte jedem Prüfzentrum, das neue Studienpräparate anforderte, immer die Versandeinheit mit den niedrigsten freien Randomnummern. Die Prüfzentren erhielten Dokumentationsunterlagen und verblindete Studienpräparate, die mit den jeweiligen zugeteilten Randomnummern gekennzeichnet waren. Patienten, die die Aufnahmekriterien erfüllten, wurden vom Prüfarzt konsekutiv nach der Reihenfolge ihres Einschlusses der niedrigsten freien Randomnummer zugeordnet und erhielten das mit dieser Randomnummer gekennzeichnete Studienpräparat. Hierdurch wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) entweder der Behandlungsgruppe mit dem Prüfpräparat Dimet<sup>®</sup> 20 oder der Behandlungsgruppe mit dem Vergleichspräparat Mono-D zugeordnet.

#### 6.5 Ausgabe, Anwendung und Rücknahme des Studienpräparates

Nach Vergabe der Randomnummer erhielten die Patienten vom Prüfarzt ausschließlich das mit ihrer Randomnummer versehene verblindete Studienpräparat. Für jeden Patienten wurden 2 Flaschen mit jeweils 100 ml Inhalt des Prüf- oder Vergleichspräparates abgegeben, die ausschließlich bei diesem Patienten angewendet werden durften.

Die Anwendung des Studienpräparates erfolgte nach den Empfehlungen der Hersteller gemäß der jeweiligen Gebrauchsinformation, die jedem Umkarton beilag. Das Studienpräparat wurde sorgfältig ins trockene Haar einmassiert. Die Einwirkzeit betrug bei Dimet<sup>®</sup> 20 20 Minuten und bei Mono-D 8 Stunden (bzw. über Nacht). Eine Zweitanwendung wurde mit Dimet<sup>®</sup> 20 nach 8-10 Tagen und mit Mono-D nach 7 Tagen durchgeführt. Umkartons mit dem Prüfpräparat

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

enthielten zusätzlich noch einen Nissenkamm, der ebenfalls gemäß der Gebrauchsinformation von Dimet<sup>®</sup> 20 anzuwenden war, d.h. am Tag der Behandlung nach der 20-minütigen Einwirkzeit von Dimet<sup>®</sup> 20 sowie am 4. oder 5. Tag nach der Behandlung. Gemäß Herstellerangaben ist Mono-D ohne Anwendung eines Nissenkamms wirksam (12, 13).

Bei der Abschlussuntersuchung wurde das Studienpräparat im verschlossenen Umkarton an den Prüfarzt zurückgegeben. Ausgabe und Rückgabe wurden durch den Prüfarzt dokumentiert. Die Menge des verbrauchten Prüf- oder Vergleichspräparates wurde durch Auswiegen der zurückgegebenen Flaschen ermittelt. Dazu wurden die Studienpräparate vom Prüfarzt an InfectoPharm zurückgeschickt und dort ausgewogen.

#### **6.6 Begleitmedikation:**

Während der klinischen Prüfung durften keine anderen Kopflauspräparate angewendet werden. Die Patienten bzw. Eltern wurden bei der Visite 2 und Visite 3 nach der Anwendung anderer Kopflauspräparate befragt. Falls solche angewendet worden waren, wurde dies im Prüfbogen dokumentiert.

#### **6.7 Untersuchungsplan**

Die durchzuführenden Visiten bei den Prüfarzten sowie die häuslichen Behandlungen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst:

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

**Tabelle 1**

<b>Untersuchungsplan</b>		
<b>Visite 1: Tag 1 Einschluss</b>	<b>Visite 2: Tag 6-7 Kontrolluntersuchung</b>	<b>Visite 3: Tag 16-20 Abschlussuntersuchung</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnosestellung</li> <li>2. Ausführliche Aufklärung (mündlich und schriftlich)</li> <li>3. Mündliche Einwilligung</li> <li>4. Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>5. Abgabe des verblindeten Studienpräparates gemäß vorgegebener Randomisierung</li> <li>6. Erläuterung der Anwendung beider Studienpräparate (Einwirkzeit 20 min. bei Dimet 20 bzw. 8 Std. (bzw. über Nacht) bei Mono-D; Nissenkämmen nur bei Dimet 20)</li> <li>7. Abgabe des Patiententagebuchs</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontrolle auf lebende Läuse (Adulte oder Larven) mittels diagnostischem Kämmen mit einem Nissenkamm (3-5 Minuten)</li> <li>2. Dokumentation der Erstbehandlung</li> <li>3. Anamnestische und klinische Erfassung von Nebenwirkungen</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontrolle auf lebende Läuse (Adulte oder Larven) mittels diagnostischem Kämmen mit einem Nissenkamm (3-5 Minuten)</li> <li>2. Dokumentation der Zweitbehandlung</li> <li>3. Anamnestische und klinische Erfassung von Nebenwirkungen</li> <li>4. Rücknahme des Studienpräparates und des Patiententagebuchs</li> </ol>
<p><b>Danach:</b></p> <p>Erste Anwendung des Studienpräparates gemäß Gebrauchsinformation zu Hause (ggf. durch die Eltern).</p>	<p><b>Danach:</b></p> <p>Zweite Anwendung des Studienpräparates gemäß Gebrauchsinformation zu Hause (ggf. durch die Eltern) 8-10 Tage (Dimet 20) bzw. 7 Tage (Mono-D) nach der Erstanwendung.</p>	

### 6.7.1 Visite 1

Bei der Visite 1 (Tag 1) informierten die Prüfarzte Patienten mit Verdacht auf akuten Kopflausbefall (bzw. die Erziehungsberechtigten) mündlich und schriftlich über die Möglichkeit der Teilnahme an einer klinischen Prüfung. Im Rahmen der Aufklärungsgespräche mit den Betroffenen gaben die Prüfarzte eine ausführliche Einweisung in den Studienablauf. Nach der mündlichen Zustimmung wurde den Patienten die niedrigste freie Randomnummer zugeordnet. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden geprüft und im Prüfbogen dokumentiert und die

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Patienten wurden in die Patientenidentifizierungsliste eingetragen. Zur Diagnosestellung wurden Kopfhaar und Kopfhaut bei guter Beleuchtung ggf. unter Zuhilfenahme einer Lupe und eines Läuse- oder Nissenkamms inspiziert. Die Befallsintensität (leicht: 1-5 lebende Läuse / mittel: 6-20 lebende Läuse / stark: >20 lebende Läuse) wurde abgeschätzt und dokumentiert. Die Patienten erhielten ein Patiententagebuch, in dem die genaue Durchführung der häuslichen Behandlung dokumentiert wurde. Sie wurden gebeten, das Patiententagebuch jeweils zu den Folgevisiten mitzubringen. Abschließend wurde den Patienten das mit der entsprechenden Randomnummer gekennzeichnete Studienpräparat im verschlossenen Umkarton ausgehändigt. Da die Ärzte bezüglich der Zuordnung zu Prüf- oder Vergleichspräparat verblindet waren, wurde die Anwendung beider Studienpräparate mit den wesentlichen Unterschieden erläutert. Die Patienten bzw. Erziehungsberechtigten wurden instruiert, sich bei Beschwerden nach der Anwendung des Studienpräparats umgehend in der Praxis zu melden. Sie wurden darauf hingewiesen, vor der 2. Anwendung des Studienpräparats zur Visite 2 zu kommen und während der klinischen Prüfung keine anderen Läusemittel anzuwenden.

### 6.7.2 Visite 2

Bei der Visite 2 (6.-7. Tag nach der Aufnahmeuntersuchung) erfolgte eine Wiedervorstellung, bei der die Patienten von geschultem Personal gründlich untersucht wurden. Die Untersuchung sollte bei guter Beleuchtung erfolgen.

Dauer der Untersuchung richtete sich nach der Haarlänge:

- Kurzes Haar (bis zum Nacken): 3 Minuten
- Mittellanges Haar (max. schulterlang): 4 Minuten
- Langes Haar (länger als schulterlang): 5 Minuten

Zunächst wurde das Haar mit einem normalen Kamm gekämmt, um verheddertes Haar zu entwirren. Anschließend wurde das Haar mit einem Nissenkamm strähnenweise durchkämmt. Beginnend in der Stirnmitte wurde dabei jede Strähne vom Haaransatz bis zum Haarende durchgekämmt. Nach jedem Kämmen wurde der Kamm auf lebende Läuse untersucht. Damit keine Läuse übersehen wurden, wurde der Kamm am Ende jedes Kämmvorgangs angehoben. Falls nötig, wurde eine Lupe verwendet, um kleine Läuse (Larven) von Schuppen oder Schmutzpartikeln zu unterscheiden. Bei Nachweis von lebenden Läusen wurden die Befallsintensität, mögliche Gründe für das Vorhandensein von Läusen (Hinweise auf Reinfektion, unsachgemäße Anwendung oder Therapieversagen) sowie das Entwicklungsstadium der Läuse beurteilt und dokumentiert. Etwaige pedikulozide

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Begleitmedikation sowie aufgetretene Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Die Patienten wurden auf die Notwendigkeit der Zweitbehandlung hingewiesen, die in jedem Fall nach der Visite 2 erfolgen musste. Die Durchführung erfolgte ebenfalls zu Hause und wurde von den Patienten (bzw. von den Erziehungsberechtigten) wiederum im Patiententagebuch protokolliert. Die Patienten wurden instruiert, den Umkarton mit dem Studienpräparat (inkl. leerer oder angebrochener Flaschen) zur Abschlussuntersuchung mitzubringen.

### 6.7.3 Visite 3

Bei der Visite 3 (16.-20. Tag nach der Aufnahmeuntersuchung) erfolgte die Abschlussuntersuchung durch geschultes Personal (vergleiche Visite 2). Bei Nachweis von lebenden Läusen wurden erneut die Befallsintensität, mögliche Gründe für das Vorhandensein von Läusen sowie das Entwicklungsstadium beurteilt und dokumentiert. Etwaige pedikulozide Begleitmedikation sowie Nebenwirkungen wurden analog zu Visite 2 dokumentiert. Die Patiententagebücher und die verschlossenen Umkartons mit den Studienpräparaten wurden von den Patienten zurückgegeben.

### 6.8 Dokumentation

Die Prüfbögen waren durchgehend mit den Randomnummern versehen und paginiert. Versand, Zuordnung zu den Prüfzentren sowie Verbleib der Prüfbögen wurden beim Sponsor zentral dokumentiert. Die Prüfärzte mussten darauf achten, dass für jeden eingeschlossenen Patienten Studienpräparat, Prüfbogen und Patiententagebuch die gleiche Randomnummer hatten. Jedes Prüfzentrum führte eine Patientenidentifizierungsliste, die dazu diente, bei späteren Nachfragen die Patienten anhand der Randomnummern zu identifizieren. Zusätzlich musste die Teilnahme an der klinischen Prüfung in der Patientenakte des Prüfzentrums eingetragen werden. Die häuslichen Behandlungen mit den Studienpräparaten sowie Angaben zur Patientenzufriedenheit wurden von den Patienten bzw. ihren Erziehungsberechtigten in den Patiententagebüchern dokumentiert. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Prüfbögen, die Patiententagebücher sowie die zurückgegebenen Studienpräparate zur Auswertung an den Sponsor zurückgeschickt. Die Patientenidentifizierungslisten verblieben bei den Prüfärzten.

### 6.9 Datenmanagement

Nach Eingang beim Sponsor wurden alle Prüfbögen und Patiententagebücher auf Vollständigkeit, Plausibilität und Konsistenz der Eintragungen geprüft. Falls Korrekturen oder

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Ergänzungen erforderlich waren, wurden die Bögen bzw. Tagebücher mit entsprechenden Erläuterungen an das Prüfzentrum zurückgeschickt. Korrekturen mussten so vorgenommen werden, dass die geänderte Eintragung noch erkennbar ist (kein Tipp-Ex o.ä. verwenden). Die Korrekturen mussten mit Datum, Unterschriftenkürzel und ggf. Kurzbegründung versehen sein. Bei der Prüfung der Patiententagebücher wurden eventuelle Eintragungen der Patienten bzw. Erziehungsberechtigten darauf überprüft, ob sie Hinweise auf „versteckte“ Nebenwirkungen enthielten (siehe auch Kapitel 6.10).

Nach Abschluss ggf. notwendiger Korrekturen oder Ergänzungen wurden alle Daten aus den Prüfbögen und den Patiententagebüchern vom Sponsor in eine Datenbank (Microsoft Access) aufgenommen. Die Datensätze wurden einer erneuten Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfung unterzogen und danach an das biometrische Institut übermittelt.

Zur statistischen Auswertung ist zunächst nur die Datenbank der 108 Prüfbögen vom biometrischen Institut in SAS transformiert worden, da die Tagebücher bei Datenbankschluss noch nicht abschließend erfasst und geprüft waren. Diese Transformation wurde mit der validierten SAS-Prozedur IMPORT durchgeführt.

## 6.10 Nebenwirkungen

Da es sich um arzneimittelnahe Medizinprodukte handelt, wurden im Rahmen der klinischen Prüfungen aus Gründen der Verständlichkeit beim Prüfarzt Definitionen und Begrifflichkeiten aus der Pharmakovigilanz benutzt. Jede auftretende Nebenwirkung wurde jedoch vom Sponsor anhand der Kriterien des Medizinprodukterechts erfasst, bewertet und beurteilt. Unter anderem wurde festgestellt, ob es sich definitionsgemäß um ein Vorkommnis nach MPG und MPSV handelt.

### 6.10.1 Definition einer Nebenwirkung

Als Nebenwirkung gilt jedes unerwünschte medizinische Ereignis (einschließlich klinisch relevanter Änderungen von Laborbefunden), das bei einem Teilnehmer der klinischen Prüfung auftrat, bei dem mindestens eine Behandlung mit dem Prüf- oder Vergleichspräparat erfolgt ist und bei dem ein Kausalzusammenhang mit der Anwendung des Prüf- oder Vergleichspräparates vom Prüfarzt zumindest für möglich gehalten wurde. Therapeutisches Versagen während der klinischen Prüfung wurde nicht als Nebenwirkung eingestuft. Ebenso wurden Krankheiten, Anzeichen/Symptome und/oder Abweichungen von Laborwerten, die schon bei oder vor der Aufnahmeuntersuchung existierten, nicht als Nebenwirkung betrachtet, wenn sie bei einer

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

späteren Untersuchung wieder beobachtet wurden, es sei denn, dass eine klinisch relevante Intensivierung oder Häufigkeitszunahme festgestellt wurde.

Alle Nebenwirkungen mussten dokumentiert werden. Nebenwirkungen wurden in die Kategorien schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend unterteilt. Schwerwiegende Nebenwirkungen mussten unverzüglich an InfectoPharm gemeldet werden (s. u.).

### 6.10.2 Definition einer schwerwiegenden Nebenwirkung bzw. eines Vorkommnisses

Als schwerwiegend gilt eine Nebenwirkung, wenn sie

- zum Tode führt oder lebensbedrohlich ist
- zu bleibenden oder erheblichen Schäden oder zur Invalidität führt
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer laufenden stationären Behandlung erforderlich macht
- zu malignen Erkrankungen führt
- zu angeborenen Missbildungen oder Geburtsfehlern führt.

Alle anderen Nebenwirkungen wurden als nicht-schwerwiegend eingestuft.

Gemäß § 2 MPSV wird als "Vorkommnis" definiert: eine Funktionsstörung, ein Ausfall oder eine Änderung der Merkmale oder der Leistung oder eine Unsachgemäßheit der Kennzeichnung oder der Gebrauchsanweisung eines Medizinprodukts, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte.

### 6.10.3 Erfassung von Nebenwirkungen

Bei der Visite 1 wurden die Patienten bzw. die Erziehungsberechtigten instruiert, sich bei Beschwerden nach der Anwendung des Studienpräparats umgehend in der Praxis zu melden. Darüber hinaus erfolgte die Erfassung von Nebenwirkungen bei den Visiten 2 und 3 anhand spontaner Berichte der Patienten/Erziehungsberechtigten, ggf. anhand klinischer Beobachtung des Prüfarztes sowie anamnestisch durch offene Befragung der Patienten bzw. Erziehungsberechtigten („Hatte(n) Sie/Ihr Kind nach der Anwendung des Studienpräparates gesundheitliche Probleme?“). Soweit erforderlich wurde bei Verdacht auf eine Nebenwirkung bzw. zur weiteren Abklärung derselben eine klinische Untersuchung durchgeführt.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Bei der Prüfung der Patiententagebücher durch den Sponsor wurden eventuelle Eintragungen der Patienten bzw. Erziehungsberechtigten darauf überprüft, ob sie Hinweise auf Nebenwirkungen enthielten, die durch den Prüfarzt bisher nicht im Prüfbogen notiert worden waren. In diesen Fällen wurde der Prüfarzt um eine Bewertung und ggf. ärztliche Bestätigung der möglichen Nebenwirkungen gebeten.

#### 6.10.4 Dokumentation von Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, über die Patienten oder Erziehungsberechtigte spontan oder auf Nachfrage berichteten bzw. die die Prüfarzte beobachtet haben, mussten im Prüfbogen dokumentiert werden. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde zusätzlich von den Prüfarzten ein separater Dokumentationsbogen ausgefüllt.

#### 6.10.5 Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen bzw. Vorkommnissen

Schwerwiegende Nebenwirkungen mussten von den Prüfarzten unverzüglich (d.h. innerhalb von 24 h) per Telefax mittels des Dokumentationsbogens für schwerwiegende Nebenwirkungen an den Sponsor gemeldet werden.

Der Sponsor war für die Erfüllung der gesetzlichen Meldeverpflichtungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bei Nebenwirkungen bzw. Vorkommnissen gemäß MPG und MPSV verantwortlich.

#### 6.10.6 Meldung von nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen

Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in den Prüfbogen dokumentiert, die nach Abschluss der Datenerhebung an den Sponsor geschickt wurden.

#### 6.11 Vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung

In folgenden Fällen musste die klinische Prüfung bei einem Patienten vorzeitig beendet werden:

- Widerruf der Patienteneinwilligung
- Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen
- Auftreten von relevanten Ausschlusskriterien
- Sonstige schwerwiegende Prüfplanverletzungen (z.B. Patient nicht mehr erschienen).

Die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung wurde mit Begründung im Prüfbogen dokumentiert.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## 6.12 Statistische Methoden und Fallzahlplanung

### 6.12.1 Zielparameter für Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit: Hauptzielparameter ist die Wirksamkeitsrate, d.h. die Befallsfreiheit von lebenden Läusen (Adulte oder Larven) bei der Abschlussuntersuchung (Visite 3). Um die Wirksamkeit des Prüf- und Vergleichspräparates nicht zu überschätzen, werden folgende konservative Festlegungen bezüglich des Hauptzielparameters getroffen: Patienten, bei denen die Studie wegen Unwirksamkeit vor der Abschlussuntersuchung abgebrochen wurde, werden als Therapieversager gewertet. Gleiches gilt für Patienten, bei denen aufgrund des Vorhandenseins von Läusen eine pedikulozide Begleitmedikation verwendet wurde, da auch hier bei konservativer Betrachtung von einer unzureichenden Wirksamkeit ausgegangen werden muss. Sekundäre Zielparameter sind die Befallsfreiheit bei Visite 2 sowie die Patientenzufriedenheit mit der Therapie (Akzeptanz). Letztere wurde im Patiententagebuch anhand einer 6-stufigen Skala (Schulnotensystem) erfragt. Die einzelnen Parameter umfassen die Anwenderfreundlichkeit (u.a. Verteilbarkeit, Geruch, Auswaschbarkeit), die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie eine Gesamtbeurteilung („...würde ich weiterempfehlen“).

Sicherheit: Zielkriterium ist die Nebenwirkungsrate, d.h. der Anteil von Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung.

### 6.12.2 Schätzung des Stichprobenumfangs

Es ist das primäre Ziel der Behandlung mit Dimet<sup>®</sup> 20 und Mono-D, alle Läuse aus den Haaren zu entfernen. Daher wurde als primäres Zielkriterium der Therapieerfolg mit den Ausprägungen „ja/nein“ definiert (dichotomes Merkmal).

Aus neueren Studien ist bekannt, dass mit einem Therapieerfolg von 95% nach Behandlung mit Dimet<sup>®</sup> 20 und Mono-D zu rechnen ist (3, 4).

Um die therapeutische Nichtunterlegenheit in dieser Studie nachzuweisen, wurde eine Nichtunterlegenheitsschranke von 10% a priori definiert. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde 2.5% (einseitig) festgelegt. Die Power der Studie sollte 80% betragen.

Unter diesen Annahmen ergaben sich bei einer 1:1 Randomisierung pro Therapiegruppe 100 auswertbare Patienten. Auswertbar in diesem Sinne sind Patienten, die die Behandlung vollständig durchgeführt haben und bei denen keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufgetreten sind (d.h. entsprechend einer Nichtunterlegenheitsstudie eine Auswertung per-protocol). Daher sollten 125 Patienten pro Therapiegruppe (insgesamt 250 Patienten) eingeschlossen werden. Die Fallzahlplanung wurde mit dem Programm ADDPLAN Version 4.04 der

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Firma ADDPLAN GmbH, Köln, Robert-Perthel-Str. 77a, unter der Verwendung der Formel von Farrington and Manning durchgeführt.

Gemäß Prüfplan vom 12.03.2010 unter Berücksichtigung von Amendment 2 (s. Anhang 3) wurde eine Zwischenauswertung mit den bis zum 17.03.2010 verfügbaren Patienten durchgeführt. Mit Implementierung der Zwischenauswertung wurde die Studie auf ein 2-stufiges fallzahladaptives Design nach Bauer und Köhne (1994) umgestellt (8).

Bauer und Köhne splitten das Gesamtniveau  $\alpha$  in zwei Niveaus  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  (für die erste und zweite Stufe der Studie), die die Bedingung  $\alpha_1\alpha_2=c_\alpha$  mit der kritischen Grenze  $c_\alpha$  erfüllen. Für  $\alpha=0.025$  in einseitiger Fragestellung sind nach Bauer und Köhne

- $c_\alpha = 0.00380$
- $\alpha_1 = 0.0102$

zu wählen, wenn gleichzeitig die "Abbruchgrenze" auf  $\alpha_0=0.5$  festgelegt wird. Erfüllt der p-Wert  $p_1$  der 1. Stufe die Bedingung  $p_1 \geq \alpha_0$ , so wird die Studie wegen Erfolglosigkeit nach dieser Stufe abgebrochen. Für  $p_1 < \alpha_0$  wird  $p_1$  mit dem adaptierten Niveau  $\alpha_1=0.0102$  verglichen. Falls  $p_1 < \alpha_1$ , kann die Studie bereits nach der 1. Stufe mit erbrachtem Studienziel auf dem Niveau  $\alpha=0.025$  beendet werden. Für  $\alpha_1 \leq p_1 < \alpha_0$  wird die Studie auf der 2. Stufe fortgesetzt. Das adaptive Niveau der 2. Stufe beträgt  $\alpha_2=c_\alpha/p_1$ . Für dieses (einseitige) Niveau wird der erforderliche Stichprobenumfang neu berechnet, die Power wird wie zuvor auf 80% festgelegt.

### 6.12.3 Umgang mit fehlenden Werten (Hauptzielparameter)

Führt das Vorhandensein lebender Läuse an Visite 2 zum Abbruch der Behandlung, werden die spezifischen Daten zur Visite 3 fortgeschrieben (LOCF).

### 6.12.4 Datensätze für die Auswertung

Es wurden folgende Kollektive definiert:

Intention-to-treat Kollektiv (ITT): alle randomisierten Patienten, die das Studienpräparat mindestens 1mal angewendet haben und für die mindestens 1 post-baseline Wert vorliegt.

Per-protocol Kollektiv (PP): alle Patienten des ITT, die keine wesentlichen Protokollverletzungen aufweisen. Der Data-Review-Prozess liefert die Anwendung der Studienmedikation bei Geschwistern als einzige wesentliche Protokollverletzung.

Safety Kollektiv: alle randomisierten Patienten, die das Studienpräparat mindestens 1mal angewendet haben.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

### 6.12.5 Statistische Auswertung und Nullhypothese

Die Nichtunterlegenheitsprüfung von Dimet<sup>®</sup> 20 vs. Mono-D wurde wie folgt geplant:

Mit  $p_D$  und  $p_E$  werden die Wahrscheinlichkeiten des Therapieerfolgs unter Dimet<sup>®</sup> 20 bzw. Mono-D bezeichnet.

Der Test auf Nichtunterlegenheit von Dimet<sup>®</sup> 20 vs. Mono-D prüft die Nullhypothese

$$H_0 : p_D - p_E \leq -0.1 \quad (\text{=Nichtunterlegenheitsgrenze})$$

gegen die Alternativhypothese

$$H_1 : p_D - p_E > -0.1$$

auf dem vereinbarten Signifikanzniveau  $\alpha=0.025$ . Diese Prüfung wird durch die Bestimmung des exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls  $[KI_{\text{unten}} | KI_{\text{oben}}]$  der Differenz  $p_D - p_E$  realisiert. Erfüllt  $KI_{\text{unten}}$  die Bedingung  $KI_{\text{unten}} > -0.1$ , ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit auf dem vorgegebenen Niveau erbracht.

Im Rahmen eines adaptiven Designs nach Bauer und Köhne ist auf der 1. Stufe die Wahrscheinlichkeit für  $KI_{\text{unten}} > -0.1$  exakt zu bestimmen ( $=p_1$ ).  $p_1$  wird mit dem adaptierten Niveau  $\alpha_1=0.0102$  verglichen. Falls  $p_1 < \alpha_1$ , kann die Studie vorzeitig mit erbrachtem Studienziel beendet werden. Für  $p_1 \geq \alpha_0=0.5$  ist die Studie wegen Erfolglosigkeit vorzeitig zu beenden (stopping rule). Für  $\alpha_1 \leq p_1 < \alpha_0$  wird die Studie auf der 2. Stufe fortgesetzt. Diese liefert den p-Wert  $p_2$ , der mit  $\alpha_2=c_\alpha/p_1$  verglichen wird. Das Studienziel ist erreicht, wenn die Bedingung  $p_2 < \alpha_2$  erfüllt ist.

Entsprechend den „Points to Consider on Switching between Superiority and Non-Inferiority“ der EMEA (CPMP/EWP/482/99), Absatz IV.1 kann die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls als Maß der Nichtunterlegenheit interpretiert werden, insbesondere als konfirmatorischer Nachweis der Überlegenheit von Dimet<sup>®</sup> 20 gegenüber Mono-D, falls sie größer als 0 ist.

Die konfirmatorische Auswertung beruht auf den per-protocol Daten. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Auswertung aller randomisierten Patienten durchgeführt, für die mindestens ein post-baseline Wert vorliegt (ITT-Kollektiv).

Für alle weiteren Variablen wurden entsprechende deskriptive Statistiken erstellt: Für stetige Variablen wurden Minimum und Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung berechnet; für kategoriale Variablen wurde die Häufigkeitsverteilung (mit geeigneten Prozentangaben) angegeben. Die Variablen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mit geeigneten statistischen Verfahren verglichen. Alle statistischen Tests wurden soweit nicht anders ange-

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

geben zweiseitig und zum lokalen Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  durchgeführt. Alle Wirksamkeitsvariablen wurden für die ITT- und die PP-Kollektive ausgewertet.

Die Auswertungen erfolgten mit dem Programmpaket SAS (Statistical Analysis System, SAS<sup>®</sup> Institut Inc., Cary, North Carolina, Version 9.2).

## 7 Patienten

Sämtliche bei den Patienten vom Prüfarzt im Prüfbogen erhobenen Einzelbefunde sind in den Subject Data Listings (Anhang 6) aufgeführt.

Für die Einzeldaten wurden folgende Datenlisten erstellt:

- Liste 1 : Ablauf der Studie
- Liste 2A/B : Ein- und Ausschlusskriterien
- Liste 3A/B/C: Patientendaten und Anamnese
- Liste 4 : Anwendung des Studienpräparates und klinische Untersuchung
- Liste 5 : Rücknahme der Studienpräparate und Studienmaterialien
- Liste 6 : Studienende
- Liste 7 : Nebenwirkungen.

### 7.1 Disposition der Patienten und Protokollverletzungen

Insgesamt sind 108 Patienten in die Studie einbezogen und mit Studienmedikation behandelt worden; von allen liegt mindestens ein Post-Baseline-Wert vor. Diese bilden das ITT-Kollektiv:

- Dimet<sup>®</sup> 20 : N=54
- Mono-D : N=54.

Von 3 Patienten abgesehen erfolgte die Selektion der Studienpopulation protokollkonform. Der Einschluss von 3 Geschwistern (Pat.-IDs. 5/310, 5/311, 5/312) stellt eine Verletzung des Ausschlusskriteriums Nr. 7 dar. Zusätzlich kam es innerhalb der Familie zu einer Verwechslung von Studienpräparaten (5/310 und 5/312). Die Patienten 5/310, 5/311 und 5/312 werden aus dem PP-Kollektiv ausgeschlossen, das somit

- Dimet<sup>®</sup> 20 : N=53
- Mono-D : N=52

Patienten umfasst.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Weitere Abweichungen vom Protokoll:

Entblindung vor bzw. an Visite 3 (Pat.-ID 5/337 und 5/338) wurde nicht als Ausschlussgrund aus dem PP-Kollektiv betrachtet, da es sich bei dem primären Zielkriterium „Vorhandensein lebender Läuse bei Visite 3“ um einen dichotomen objektiven Parameter handelt, so dass hierbei kein Untersucher-bedingter „Bias“ zu befürchten ist. Eine Verwechslung der verblindeten Studienpräparate bei der Ausgabe durch den Prüfarzt (Pat.-ID 8/43 und 8/44) wird ebenfalls als unwesentlich eingestuft, da die Verblindung des Prüfarztes aufrecht erhalten wurde und beide Fälle als Therapieerfolge in die Auswertung einfließen.<sup>1</sup>

In einer Sensitivitätsanalyse werden die Patienten (5/337, 5/338, 8/43 und 8/44) aus dem Analysekollektiv ausgeschlossen, um einen möglichen Einfluss der dargestellten Zuordnung zu prüfen (s. Abschnitt 8.2).

Bei Pat.-ID 3/16 wurde die 2. Behandlung **vor** Visite 2 durchgeführt. Dieser Patient wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der Visite 2 ausgeschlossen (s. Abschnitt 8.4).

Weitere Verletzungen empfohlener Zeitfenster finden sich in einem tolerablen Bereich (vgl. Tabelle 6).

Zwei mit Mono-D behandelte Patienten brachen die Studie zum Zeitpunkt der Zwischenkontrolle (Visite 2) wegen Unwirksamkeit ab, 106 Patienten erreichten die Abschlusskontrolle (Visite 3).

Bei Pat. ID 40/235 ist die vorgesehene 2. Anwendung von Dimet<sup>®</sup> 20 wegen sofortigen Effekts der 1. Anwendung nicht vorgenommen worden, die geplante Nachkontrolle an Visite 3 liegt jedoch vor. Diese Abweichung vom geplanten Behandlungsschema wird nicht als Protokollverletzung gewertet, da es in Studien mit Kindern prinzipiell eine legitime Option darstellt, begründeterweise auf eine Studienmaßnahme zu verzichten.

---

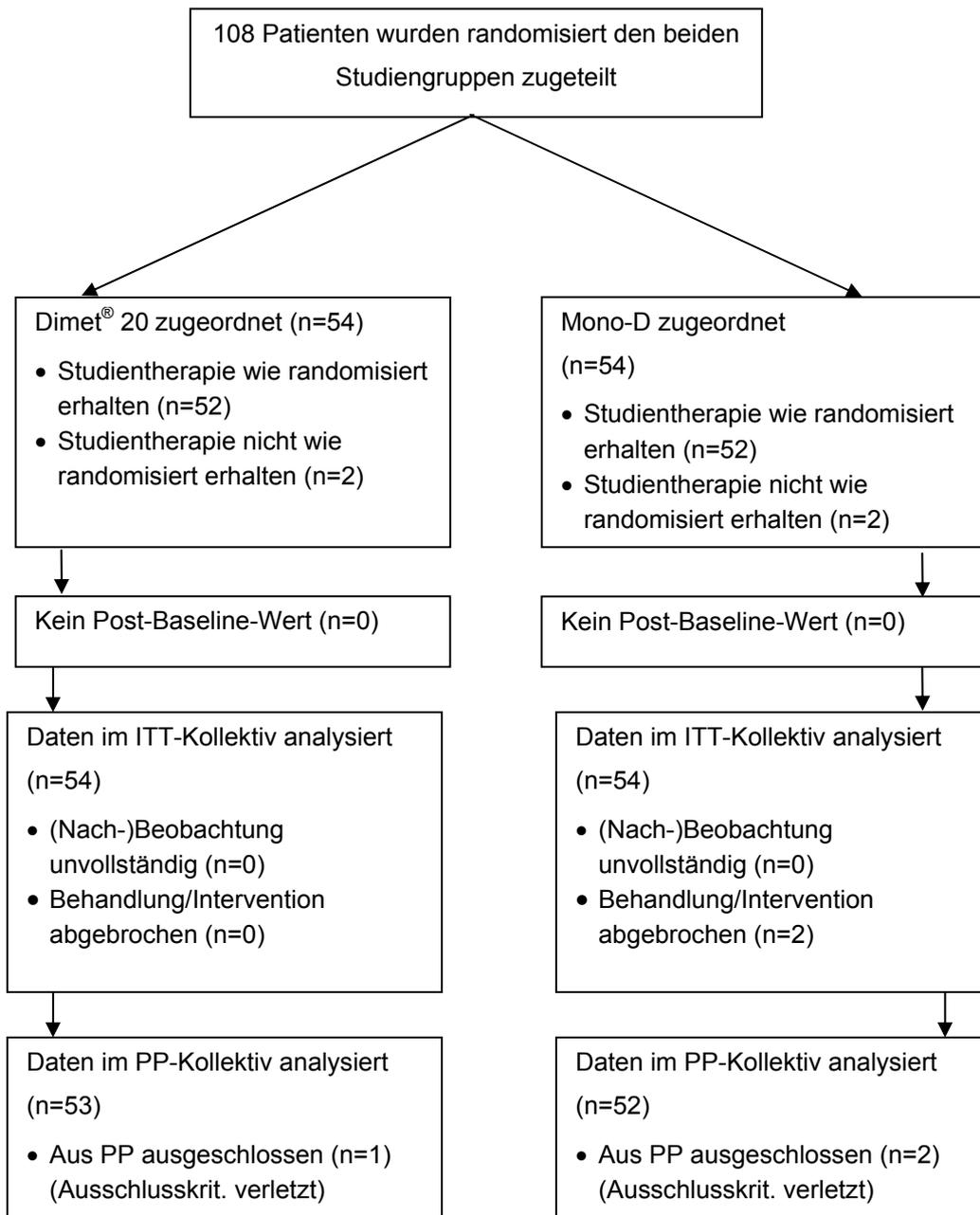
<sup>1</sup> Die betroffenen Patienten sind der tatsächlich durchgeführten Therapie zugewiesen worden.

INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

**7.2 Flow-Diagramm (CONSORT-Schema)**



## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

### 7.3 Demographische Angaben und allgemeine Baselineparameter

Das Alter der Patienten variiert zwischen 1 und 17 Jahren und beträgt im Median 8 Jahre. Mit 62.0% überwiegen weibliche Patienten. Die Haarlängen kurz, mittel, lang sind mit ähnlichen Anteilen vertreten (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Demographie des ITT-Kollektivs**

Parameter		Dimet 20	Mono-D	Gesamtkollektiv
Anzahl der Patienten		54	54	108
Alter <sup>1</sup> [Jahre]	Minimum	1	2	1
	Maximum	16	17	17
	Median	8.0	8.0	8.0
	Mittelwert	8.2	7.6	7.9
	Standardabw.	3.5	3.3	3.4
		< 5	9 (16.7%)	10 (18.5%)
	5 – < 10	26 (48.1%)	31 (57.4%)	57 (52.8%)
	10 – < 15	17 (31.5%)	11 (20.4%)	28 (25.9%)
	≥ 15	2 ( 3.7%)	2 ( 3.7%)	4 ( 3.7%)
Geschlecht <sup>2</sup>	männlich	17 (31.5%)	24 (44.4%)	41 (38.0%)
	weiblich	37 (68.5%)	30 (55.6%)	67 (62.0%)
Haarlänge <sup>3</sup>	kurz	20 (37.0%)	23 (42.6%)	43 (39.8%)
	mittel	18 (33.3%)	13 (24.1%)	31 (28.7%)
	lang	16 (29.6%)	18 (33.3%)	34 (31.5%)

[<sup>1</sup>: U-Test: p=0.3323; <sup>2</sup>:  $\chi^2$ -Test: p=0.1651; <sup>3</sup>:  $\chi^2$ -Test: p=0.5674].

Bei 38.9% der Patienten sind Familienmitglieder mit Kopflausbefall registriert worden, überwiegend waren Geschwister betroffen (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Familienanamnestische Befunde**

Parameter		Dimet 20	Mono-D	Gesamtkollektiv
Anzahl der Patienten		54	54	108
Familienmitglieder mit Kopflausbefall <sup>1</sup>	nein	33 (61.1%)	33 (61.1%)	66 (61.1%)
	ja	21 (38.9%)	21 (38.9%)	42 (38.9%)
<i>FALLS JA [mit Mehrfachnennungen]</i>				
	• Mutter	3 ( 5.6%)	6 (11.1%)	9 ( 8.3%)
	• Vater	1 ( 1.9%)	2 ( 3.7%)	3 ( 2.8%)
	• Geschwister	19 (35.2%)	17 (31.5%)	36 (33.3%)
	• im gleichen Haushalt lebende sonstige Personen	–	3 ( 5.6%)	3 ( 2.8%)

[<sup>1</sup>:  $\chi^2$ -Test: p=1.0000].

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

Die Befallsintensität mit lebenden Läusen wird in über 90% der Patienten leicht oder mittel eingestuft (d.h. Anzahl der lebenden Läuse 1 – 20). In ca. 90% beträgt die Dauer des Befalls maximal 7 Tage (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Baselinebefunde der klinischen Aufnahmeuntersuchung**

Parameter	Dimet 20	Mono-D	Gesamtkollektiv
Anzahl der Patienten	54	54	108
Befallsintensität mit lebenden Läusen <sup>1</sup>			
leicht	31 (57.4%)	24 (44.4%)	55 (50.9%)
mittel	19 (35.2%)	27 (50.0%)	46 (42.6%)
stark	4 ( 7.4%)	3 ( 5.6%)	7 ( 6.5%)
Dauer des Befalls <sup>2</sup>			
0 – 3 Tage	35 (64.8%)	37 (68.5%)	72 (66.7%)
4 – 7 Tage	14 (25.9%)	11 (20.4%)	25 (23.1%)
1 – 2 Wochen	4 ( 7.4%)	2 ( 3.7%)	6 ( 5.6%)
3 – 4 Wochen	–	4 ( 7.4%)	4 ( 3.7%)
> 4 Wochen	1 ( 1.9%)	–	1 ( 0.9%)

[<sup>1</sup>:  $\chi^2$ -Test: p=0.2974; <sup>2</sup>: U-Test: p=0.8016].

Relevante Begleiterkrankungen (N=5) und anamnestische Besonderheiten (N=4) werden in den Tabellen 11.1 und 11.2 ausgewiesen. Bei den anamnestischen Besonderheiten ist eine Vorbehandlung mit Essig und Natron dokumentiert worden (Pat.-ID 4/ 20). Hierbei handelt es sich nicht um eine wirksame Kopflausbehandlung.

Zwischen den Behandlungsgruppen bestehen keine relevanten Unterschiede in den Baseline-Parametern.

#### 7.4 Charakteristika der Behandlung

Alle Patienten haben mindestens eine dokumentierte Behandlung mit dem Test- bzw. Vergleichspräparat erhalten. An Visite 2 wurde die Studie in 2 Fällen wegen Therapieversagens abgebrochen. Eine 2. Anwendung fand nicht mehr statt.

##### ➤ Pat. ID. 6/303 (Mono-D)

- 1. Anwendung : Tag 1
- Visite 2 : Tag 6
- Befallsintensität (Visite2) : leicht
- Entwicklungsstadium : Adulte
- Abbruchgrund : Therapieversager, Einverständniserklärung zurückgezogen

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

➤ Pat. ID. 46/273 (Mono-D)

- 1. Anwendung : Tag 1
- Visite 2 : Tag 8
- Befallsintensität (Visite 2): leicht
- Entwicklungsstadium : Larven
- Abbruchgrund : Therapieversager.

Bei Pat. ID 40/235 wurde ebenfalls keine 2. Behandlung durchgeführt, da "das Kind gleich läusefrei" war, die Beobachtung wurde bis Visite 3 fortgesetzt.

Charakteristika der Behandlung werden in Tabelle 5 dargestellt:

**Tabelle 5: Charakteristika der Behandlung**

Parameter	Dimet 20	Mono-D	Gesamtkollektiv
Anzahl der Patienten	54	54	108
1. Anwendung gemäß Gebrauchsinformation			
nein	–	–	–
ja	54 (100.0%)	54 (100.0%)	108 (100.0%)
Relevante Begleitmedikation zwischen 1. Anwendung und Visite 2			
nein	54 (100.0%)	54 (100.0%)	108 (100.0%)
ja	–	–	–
Studienabbruch an Visite 2			
nein	54 (100.0%)	52 ( 96.3%)	106 ( 98.1%)
ja	–	2 ( 3.7%)	2 ( 1.9%)
2. Anwendung gemäß Gebrauchsinformation			
nein <sup>1</sup>	[N=54] 1 ( 1.9%)	[N=52] –	[N=106] 1 ( 0.9%)
ja	53 ( 98.1%)	52 (100.0%)	105 ( 99.1%)
Relevante Begleitmedikation zwischen Visite 2 und Visite 3			
nein	[N=54] 54 (100.0%)	[N=52] 52 (100.0%)	[N=106] 106 (100.0%)
ja	–	–	–

[<sup>1</sup>: Keine Zweitanwendung durchgeführt].

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

Tabelle 6 ergänzt Tabelle 5 durch Details zum zeitlichen Ablauf der Studie. Die im Prüfplan vorgegebenen Zeitabstände wurden überwiegend eingehalten; Abweichungen lagen im tolerablen Bereich.

**Tabelle 6: Zeitlicher Ablauf der Studie**

Parameter	Dimet 20	Mono-D	Gesamtkollektiv
Anzahl der Patienten	54	54	108
Erstanwendung	49 (90.7%)	49 (90.7%)	98 (90.7%)
Tag 1	2 ( 3.7%)	3 ( 5.6%)	5 ( 4.6%)
Tag 2	1 ( 1.9%)	2 ( 3.7%)	3 ( 2.8%)
Tag 3	1 ( 1.9%)	–	1 ( 0.9%)
Tag 4	1 ( 1.9%)	–	1 ( 0.9%)
Tag 5			
Differenz Tag der Visite 2 minus Erstanwendung [Tage]			
Minimum	3	3	3
Median	7.0	7.0	7.0
Maximum	9	8	9
< 5	3 ( 5.6%)	3 ( 5.6%)	6 ( 5.6%)
5	3 ( 5.6%)	6 (11.1%)	9 ( 8.3%)
6	11 (20.4%)	15 (27.8%)	26 (24.1%)
7	30 (55.6%)	28 (51.9%)	58 (53.7%)
8	6 (11.1%)	2 ( 3.7%)	8 ( 7.4%)
> 8	1 ( 1.9%)	–	1 ( 0.9%)
Differenz Zweitanwendung minus Tag der Visite 2 [Tage]			
Minimum	–1	0	–1
Median	1.0	0.0	1.0
Maximum	7	7	7
–1	1 ( 1.9%)	–	1 ( 1.0%)
0	19 (35.8%)	28 (53.8%)	47 (44.8%)
1	8 (15.1%)	13 (25.0%)	21 (20.0%)
2	11 (20.8%)	6 (11.5%)	17 (16.2%)
3	10 (18.9%)	2 ( 3.8%)	12 (11.4%)
> 3	4 ( 7.5%)	3 ( 5.8%)	7 ( 6.7%)
----- fehlende Angaben <sup>1</sup>	1	2	3

[<sup>1</sup>: Keine Zweitanwendung durchgeführt].

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

**Tabelle 6: Zeitlicher Ablauf der Studie [Fortsetzung]**

Parameter	Dimet 20	Mono-D	Gesamtkollektiv
Differenz Zweitanwendung minus Erstanwendung <sup>1</sup> [Tage]			
Minimum	6	6	6
Median	8.0	7.0	7.0
Maximum	14	14	14
6	5 ( 9.4%)	6 (11.5%)	11 (10.5%)
7	17 (32.1%)	35 (67.3%)	52 (49.5%)
8	17 (32.1%)	7 (13.5%)	24 (22.9%)
9	5 ( 9.4%)	2 ( 3.8%)	7 ( 6.7%)
> 9	9 (17.0%)	2 ( 3.8%)	11 (10.5%)
----- fehlende Angaben	1	2	3
Differenz Tag der Visite 3 minus Zweitanwendung [Tage]			
Minimum	3	3	3
Median	10.0	10.0	10.0
Maximum	17	17	17
≤ 8	15 (28.3%)	12 (23.1%)	27 (25.7%)
9 – 11	30 (56.6%)	23 (44.2%)	53 (50.5%)
≥ 12	8 (15.1%)	17 (32.7%)	25 (23.8%)
----- fehlende Angaben	1	2	3
Differenz Tag der Visite 3 minus Erstanwendung <sup>2</sup> [Tage]			
Minimum	13	13	13
Median	17.5	18.0	18.0
Maximum	25	24	25
< 16	6 (11.1%)	9 (17.3%)	15 (14.2%)
16	8 (14.8%)	6 (11.5%)	14 (13.2%)
17	13 (24.1%)	9 (17.3%)	22 (20.8%)
18	11 (20.4%)	10 (19.2%)	21 (19.8%)
19	8 (14.8%)	9 (17.3%)	17 (16.0%)
20	4 ( 7.4%)	6 (11.5%)	10 ( 9.4%)
> 20	4 ( 7.4%)	3 ( 5.8%)	7 ( 6.6%)
----- fehlende Angaben	–	2	2

[<sup>1</sup>: U-Test: p=0.0007; <sup>2</sup>: U-Test: p=0.9007].

Gemäß den unterschiedlichen Angaben der Hersteller in der jeweiligen Gebrauchsinformation erfolgte die zweite Behandlung bei Mono-D etwas früher (Median 7 Tage Differenz zur Erstanwendung) als die mit Dimet<sup>®</sup> 20 (Median 8 Tage) (p=0.0007).

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

## 7.5 Dauer der klinischen Untersuchung

Hinsichtlich der Dauer der klinischen Untersuchung mit dem Nissenkamm bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Prüfgruppen (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Kämmdauer (diagnostisches Kämmen bei Visite 2 und 3)**

Parameter	Dimet 20	Mono-D	Gesamtkollektiv
Anzahl der Patienten	54	54	108
Kämmdauer Visite 2 <sup>1</sup>			
3 Minuten	19 (35.2%)	22 (40.7%)	41 (38.0%)
4 Minuten	20 (37.0%)	15 (27.8%)	35 (32.4%)
5 Minuten	15 (27.8%)	17 (31.5%)	32 (29.6%)
Kämmdauer Visite 3 <sup>2</sup>			
3 Minuten	19 (35.2%)	20 (38.5%)	39 (36.8%)
4 Minuten	18 (33.3%)	15 (28.8%)	33 (31.1%)
5 Minuten	17 (31.5%)	17 (32.7%)	34 (32.1%)
vorheriger Abbruch	–	2	2

[<sup>1</sup>:  $\chi^2$ -Test: p=0.5890; <sup>2</sup>:  $\chi^2$ -Test: p=0.8778].

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

## 8 Auswertung der Wirksamkeit

Die Ermittlung der Behandlungsergebnisse bei allen Patienten, die bei Visite 2 oder 3 noch lebende Läuse hatten, wird in Tabelle 11.3 dargestellt (post-text-Tabelle).

### 8.1 Ergebnis des Hauptzielparameters: Patienten ohne Läuse bei Visite 3 (PP-Kollektiv)

An Visite 3 ermittelt sich der relative Anteil der Patienten, die frei von lebenden Läusen (Adulte oder Larven) sind, wie folgt:

- Dimet<sup>®</sup> 20 : 53/53 (100.0%)
- Mono-D : 48/52 ( 92.3%).

Das exakte 95%-Konfidenzintervall der Differenz "Dimet<sup>®</sup> 20 minus Mono-D" beträgt  $[-0.0283 | 0.1822]$ , die Nichtunterlegenheitsgrenze  $-0.1$  wird mit  $p=0.0005$  überschritten.

Die kritische Grenze  $\alpha_1=0.0102$  der ersten Stufe des adaptiven Designs wird im konfirmatorischen Nichtunterlegenheitstest unterschritten. Gemäß der Studienhypothese kann daher bereits jetzt auf dem Niveau  $\alpha=0.025$  gefolgert werden, dass Dimet<sup>®</sup> 20 dem Vergleichspräparat nicht unterlegen ist. Die Studie ist hinsichtlich des primären Zielparameters damit als erfolgreich abgeschlossen zu betrachten.

**Tabelle 8: Lausbefall an Visite 3 [PP]**

Parameter	Dimet 20	Mono-D
Anzahl der Patienten	53	52
Befall mit lebenden Läusen*		
nein	53 (100.0%)	48 (92.3%)
ja	–	4 ( 7.7%)
<i>FALLS JA:</i>		
• Befallsintensität		3
leicht		1
mittel		–
stark		
• Entwicklungsstadium		3
Larven		1
Adulte		

[\*: Fisher's exakter Test:  $p=0.0566$ ].

Da die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls die 0 knapp unterschreitet ( $-0.0283$ ), kann auf der Basis der vorliegenden Daten die numerische Überlegenheit von Dimet<sup>®</sup> 20 versus Mono-D noch nicht abgesichert werden. Auch der angeschlossene Fisher-Test auf

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Überlegenheit liefert eine klare Tendenz zugunsten des Testpräparates, der Gruppenunterschied ist jedoch nicht signifikant.

## 8.2 Sensitivitätsanalyse des Hauptzielparameters (Ausschluss aller Protokollabweichungen)

Werden neben Pat.-ID 5/310, 5/311 und 5/312 die in Abschnitt 7.1 dargestellten Protokollabweichungen Pat.-ID 5/337, 5/338, 8/43 und 8/44 ausgeschlossen, so beträgt der Anteil der Patienten, die frei von lebenden Läusen sind,

- Dimet<sup>®</sup> 20 : 52/52 (100.0%)
- Mono-D : 46/49 ( 93.9%).

Das exakte 95%-Konfidenzintervall der Differenz "Dimet<sup>®</sup> 20 minus Mono-D" beträgt [-0.0407 | 0.1631], die Nichtunterlegenheitsgrenze -0.1 wird mit  $p=0.0010$  überschritten.

Der "verschärfte" Ausschluss von Protokollabweichungen aus dem primären Analysekollektiv führt gleichermaßen zur erfolgreichen vorzeitigen Beendigung der Studie.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

### 8.3 Sensitivitätsanalyse des Hauptzielparameters (ITT-Kollektiv)

Eine Auswertung des Hauptzielparameters im ITT-Kollektiv (vgl. Tabelle 9) repliziert im Wesentlichen die Befunde im Kollektiv der protokollkonformen Patienten. Im ITT-Kollektiv beträgt der Anteil der Patienten, die frei von lebenden Läusen sind,

- Dimet<sup>®</sup> 20 : 54/54 (100.0%)
- Mono-D : 50/54 ( 92.6%).

Das exakte 95%-Konfidenzintervall der Differenz "Dimet<sup>®</sup> 20 minus Mono-D" beträgt [-0.0294 | 0.1776], die Nichtunterlegenheitsgrenze -0.1 wird mit  $p=0.0005$  überschritten.

**Tabelle 9: Lausbefall an Visite 3 [ITT]**

Parameter	Dimet 20	Mono-D
Anzahl der Patienten	54	54
Befall mit lebenden Läusen*		
nein	54 (100.0%)	50 (92.6%)
ja	–	4 ( 7.4%)
<i>FALLS JA:</i>		
• Befallsintensität leicht		3
mittel		1
stark		–
• Entwicklungsstadium Larven		3
Adulte		1

\*: Fisher's exakter Test:  $p=0.1180$ .

Die ITT-Analyse führt gleichermaßen zur vorzeitigen Beendigung der Studie auf dem Niveau  $\alpha=0.025$ .

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

#### 8.4 Nebenzielparameter: Patienten ohne Läuse bei Visite 2

Der Anteil der an Visite 2 lausfreien Patienten ermittelt sich im ITT-Kollektiv wie folgt:

- Dimet<sup>®</sup> 20 : 51/54 (94.4%)
- Mono-D : 47/54 (87.0%).

Das exakte 95%-Konfidenzintervall der Differenz "Dimet<sup>®</sup> 20 minus Mono-D" beträgt [-0.0486 | 0.1968], die Nichtunterlegenheitsgrenze -0.1 wird mit  $p=0.0027$  überschritten.

**Tabelle 10: Lausbefall an Visite 2 [ITT]**

Parameter	Dimet 20	Mono-D
Anzahl der Patienten	54	54
Befall mit lebenden Läusen <sup>1</sup>		
nein	51 (94.4%)	47 (87.0%)
ja	3 ( 5.6%)	7 (13.0%)
<i>FALLS JA:</i>		
• Befallsintensität		
leicht	3	6
mittel	–	1
stark	–	–
• Entwicklungsstadium <sup>2</sup> Larven	1	5
Adulte	1	4
unbekannt	1	–

<sup>1</sup>: Fisher's exakter Test:  $p=0.3199$   
<sup>2</sup>: mit Mehrfachnennungen

Wird Pat.-ID 3/16 (Dimet<sup>®</sup> 20) wegen vorgezogener 2. Behandlung aus der Auswertung ausgeschlossen, so ändern sich die Anteile lausfreier Patienten wie folgt:

- Dimet<sup>®</sup> 20 : 50/53 (94.3%)
- Mono-D : 47/54 (87.0%).

Das Testergebnis ändert sich nur geringfügig ( $p=0.0031$ ).

#### 8.5 Vermutete Gründe für eine Nonresponse (Visite 3)

Die Prüfarzte wurden aufgefordert, bei Patienten mit lebenden Läusen die nach ihrer Einschätzung wahrscheinlichste Ursache für den festgestellten Befall bei Visite 3 anzugeben. Nach Vermutung der Prüfarzte beruhte die Nonresponse, die nur unter Mono-D beobachtet wurde, in je 2 Fällen auf einer Reinfektion bzw. auf Therapieversagen.

**INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO**

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## **9 Auswertung der Sicherheit**

### **9.1 Überblick der Sicherheitsdaten**

In der Dimet<sup>®</sup> 20-Gruppe wurden bei 4 von 54 Patienten (7.4%) insgesamt 6 Nebenwirkungen dokumentiert, in der Mono-D-Gruppe bei 1 von 54 Patienten (1.9%) eine Nebenwirkung. Die Nebenwirkungen waren allesamt vorübergehend und nicht schwerwiegend. Es handelte sich ausschließlich um lokale Erscheinungen an der Applikationsstelle bzw. Haarstrukturveränderungen.

Keine der Nebenwirkungen unter Dimet<sup>®</sup> 20 erforderte eine medikamentöse oder sonstige Therapie. Ein Vorkommnis im Sinne der MPSV trat nicht auf.

### **9.2 Nebenwirkungen**

Unter Behandlung mit Dimet<sup>®</sup> 20 bzw. Mono-D sind die umseitig dargestellten Nebenwirkungen beobachtet worden. Die vorgenommene Codierung nach MedDRA und die Präsentation der Tabelle 10 mit MedDRA Lowest Level Terms wird in den Tabellen 11.4 und 11.5 ausgewiesen. In der mit Dimet<sup>®</sup> 20 behandelten Gruppe waren 4 Patienten (7.4%) von Nebenwirkungen betroffen, in der Mono-D-Gruppe 1 Patient (1.9%). Die Nebenwirkungen unter Dimet<sup>®</sup> 20 klangen ohne eine medikamentöse Therapie ab, in der Mono-D-Gruppe ist in einem Falle eine nicht näher spezifizierte Therapie gegen Juckreiz durchgeführt worden. In keinem Falle führte eine Nebenwirkung zum Studienabbruch.

### **9.3 Analyse der aufgetretenen Nebenwirkungen**

Bei den Nebenwirkungen handelt es sich uneingeschränkt um lokale Erscheinungen an der Applikationsstelle bzw. um Haarstrukturveränderungen. Lokalreaktionen wie Hautreizungen und -rötungen, Hautausschläge oder Schwellungen der Haut, die möglicherweise im Einzelfall Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergischen Reaktion) sein können, werden im Beipackzettel von Dimet<sup>®</sup> 20 aufgeführt. Der Beipackzettel von Mono-D nennt neben Hautreizungen auch Juckreiz und Schuppenbildung auf der Kopfhaut als mögliche Nebenwirkungen. Bei den beobachteten Reaktionen handelt es sich daher überwiegend um bekannte Nebenwirkungen Dimeticon-haltiger Medizinprodukte.

### **9.4 Schwerwiegende Nebenwirkungen und Medizinprodukte-Vorkommnisse**

Todesfälle, andere schwerwiegende Nebenwirkungen oder Medizinprodukte-Vorkommnisse im Sinne der MPSV sind im Rahmen der Studie nicht aufgetreten.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet® 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

**Tabelle 10: Aufgetretene Nebenwirkungen in den beiden Behandlungsgruppen**

Präparat	Pat. ID	Alter/ Geschlecht	Datum der 1. Anwendung	Datum der 2. Anwendung	Nebenwirkung	Beginn	Therapie- tag	Dauer [Tage]	Schwer- wiegend	Intensität	Maß- nahmen
Dimet 20	8/ 43	11/M	07/01/10	17/01/10	Haarausfall beim Auskämmen	10/01/10	4	15	nein	mäßig	keine
Dimet 20	15/ 85	2/M	25/01/10	01/02/10	Kopfhaut trocken	25/01/10	1	14	nein	mäßig	keine
					Haare strohig	25/01/10	1	9	nein	mäßig	keine
Dimet 20	22/128	9/W	21/01/10	29/01/10	Starker Juckreiz nach Auftrag des Medikaments, nach dem Auswaschen kein Juckreiz mehr	21/01/10	1	0	nein	schwer	keine
Dimet 20	46/272	13/M	29/01/10	06/02/10	Brennender Schmerz Kopfhaut	29/01/10	1	0	nein	mäßig	keine
					Schuppung der Kopfhaut (großlammellär)	07/02/10	10	17	nein	schwer	keine
Mono-D	12/ 67	4/M	25/01/10	01/02/10	Juckreiz	03/02/10	10	3	nein	leicht	Therapie

Pat. ID : Zentrums-Nr./Patienten-Nr.  
 Alter/Geschlecht : [Jahre] / M = männlich, W = weiblich  
 Therapietag : Beginndatum der Nebenwirkung - Datum der 1. Anwendung + 1  
 Dauer [Tage] : Enddatum der Nebenwirkung - Beginndatum der Nebenwirkung

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## 10 Diskussion und Schlussfolgerungen

Bei dieser Studie handelt es sich unseres Wissens um die erste randomisierte, kontrollierte Prüfung verschiedener Kopflausmittel, die in Deutschland durchgeführt wurde. Mit Mono-D wurde ein etabliertes Dimeticon-haltiges Medizinprodukt als aktiver Komparator gewählt, dessen Wirksamkeit in randomisierten Vergleichsstudien belegt worden ist (4, 9, 10). Mit Bezug auf diese Studien hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 4 % Dimeticon-Lösung (Mono-D) in der „Gesundheitsinformation Kopfläuse“ als bisher einziges Medizinprodukt positiv bewertet (11). Gleichermaßen bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Mono-D positiv und nahm das Medizinprodukt in die Ausnahmeliste verordnungsfähiger Medizinprodukte auf. Die Wahl des Vergleichspräparats erscheint daher adäquat.

Um die externe Validität der Studie zu erhöhen, wurden das Studiumfeld und die Durchführung der Behandlung den realen Einsatzbedingungen von Medizinprodukten gegen Kopfläuse weitestmöglich angenähert. Die Patienten wurden aus dem Klientel von Kinderarztpraxen rekrutiert und repräsentieren damit die typischen Anwender von Kopflausmitteln (einschränkend sind möglicherweise aufgrund der Erfordernis, die Studieninhalte zu verstehen, Familien mit geringen Deutschkenntnissen im Studienkollektiv unterrepräsentiert). Weiterhin wurde die Behandlung im häuslichen Umfeld von den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten durchgeführt, während in anderen Studien die Behandlung von Fachpersonal vorgenommen wurde, was weniger gut die Alltagsbedingungen abbildet (3, 4, 9, 10).

In unserer Studie wurden die Anwender gebeten, die Medizinprodukte gemäß den Vorgaben des jeweiligen Herstellers in der Gebrauchsinformation anzuwenden, um die Wirksamkeit unter Realbedingungen zu erfassen. Da sehr unterschiedlich lange Einwirkzeiten empfohlen werden (Dimet<sup>®</sup> 20: 20 Minuten, Mono-D: 8 Stunden oder über Nacht), war eine Verblindung gegenüber den Patienten/Erziehungsberechtigten nicht realisierbar. Jedoch wurde die Studie durch geeignete Maßnahmen Untersucher-verblindet durchgeführt, so dass der Prüfarzt die Beurteilung hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit ohne Kenntnis des angewendeten Präparates vornehmen konnte. Bei 106 von 108 Patienten wurde die Aufrechterhaltung der Verblindung vom Prüfarzt bestätigt. Da es sich bei dem primären Zielkriterium um einen objektiven dichotomen Parameter handelt – Abwesenheit oder Vorhandensein lebender Läuse – wäre die

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Gefahr eines "Bias" bezüglich der Wirksamkeitsbeurteilung selbst bei Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ohnehin gering.

Die konfirmatorische Auswertung bezüglich der Nichtunterlegenheit des Prüf- gegenüber dem Vergleichspräparat beruht auf dem per-protocol Kollektiv. Dies ist für Nichtunterlegenheitsstudien die konservativste Festlegung, da im PP-Kollektiv aufgrund der standardisierten Durchführung die geringste Streuung der Ergebnisse zu erwarten ist. Eine Erhöhung der Varianz durch Abweichung vom Protokoll (ITT-Kollektiv) kann hingegen zu einer Nivellierung der ggf. vorhandenen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen führen und erhöht daher das Risiko, dass fälschlicherweise eine Nichtunterlegenheit des Prüfpräparates bejaht wird. Während die ITT-Analyse bei Überlegenheits-Studien bevorzugt wird, erhält daher die PP-Analyse bei Testung auf Nichtunterlegenheit einen höheren Stellenwert (Points to consider on switching between superiority and non-inferiority, CPMP/EWP/482/99).

Die Studie wurde überwiegend in guter Übereinstimmung mit dem Prüfplan durchgeführt. Die aufgetretenen Abweichungen waren nur in 3 Fällen so gravierend, dass die Patienten von der Per-Protokoll-Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Aus diesem Grunde sind die Ergebnisse in allen analysierten Kollektiven nahezu deckungsgleich. Die Analyse im ITT-Kollektiv bestätigte die primäre Auswertung im PP-Kollektiv, ebenso eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten mit geringfügigeren Protokollabweichungen.

Die Prüfpräparate wurden überwiegend gut vertragen. Die wenigen aufgetretenen Nebenwirkungen waren vorübergehend und beschränkten sich auf lokale Reaktionen der Kopfhaut (wie Juckreiz, Brennen beim Auftragen und Schuppung) sowie der Haare (trockene Haare). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Eine abschließende vergleichende Bewertung der Verträglichkeit der beiden Medizinprodukte wird auf der Basis einer erweiterten Fallzahl erfolgen, da die Datenerhebung fortgesetzt wird.

Die vorgesehene kurzfristige Verwendung der Studienergebnisse hat die Durchführung einer Interimsanalyse notwendig gemacht, die durch ein Amendment zum Prüfplan legitimiert wurde. Diese Analyse erfolgte in einem fallzahladaptiven Design mit 2 Stufen nach Bauer und Köhne.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

Bei Erfolgsraten von

- Dimet<sup>®</sup> 20 : 53/53 (100.0%)
- Mono-D : 48/52 ( 92.3%).

(und dem 95%-Konfidenzintervall [-0.0283 | 0.1822] der Therapiedifferenz "Dimet<sup>®</sup> 20 – Mono-D";  $p=0.0005$ ) kann die Nichtunterlegenheit von Dimet<sup>®</sup> 20 bereits auf der ersten Stufe gefolgert werden ( $\alpha=0.025$ ). Die Studie ist bezüglich des primären Zielparameters damit erfolgreich abgeschlossen.

Zur Erweiterung der Sicherheitsdaten und zur Ermöglichung des "Switching" von Non-inferiority zur Superiority wird allerdings eine Fortsetzung der Untersuchung vorgesehen.

Die zweimalige Behandlung mit Dimet<sup>®</sup> 20 im Abstand von 8-10 Tagen unter realitätsnahen Praxisbedingungen hat bei allen im PP-Kollektiv ausgewerteten Patienten ( $n=53$ ) zur Tilgung des Kopflausbefalls geführt, während die Behandlung mit Mono-D bei 4 von 52 Patienten nicht erfolgreich war. Die Behandlung mit Dimet<sup>®</sup> 20 stellt daher hinsichtlich der Wirksamkeit bei Kopflausbefall eine mindestens gleichwertige Alternative zu dem anerkannt wirksamen aktiven Komparator Mono-D dar. Dimet<sup>®</sup> 20 weist jedoch Vorteile in der Anwendung auf, da es nicht wie Mono-D mindestens 8 Stunden (in der Regel über Nacht) einwirken muss, sondern nach 20 Minuten wieder abgewaschen werden kann.

INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## **11 Tabellen, Abbildungen und Graphiken**

Tabelle 11.1: Relevante Begleiterkrankungen

Tabelle 11.2: Anamnestische Besonderheiten

Tabelle 11.3: Ermittlung der Behandlungsergebnisse

Tabelle 11.4: Klassifizierung der Nebenwirkungen nach MedDRA (Version 13.0)

Tabelle 11.5: Aufgetretene Nebenwirkungen in den beiden Behandlungsgruppen  
(MedDRA Lowest Level Terms)

Die Tabellen sind im Anhang 1 zu finden.

## INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

## 12 Referenzen

1. Feldmeier H. *Pediculus capitis* - Die wichtigste Parasitose des Kindesalters Kinder- und Jugendmedizin, 2006, 6, 246-259
2. Hamm H. Milben, Läuse und Flöhe, Epizoonosen im Kindesalter, *Der Hautarzt*, 2005, 56, 915-924
3. Heukelbach J, Pilger D, Oliveira FA et al., A highly efficacious pediculicide based on dimeticone: randomized observer blinded comparative trial, *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 115
4. Kurt Ö, Balcioglu IC, Burgess IF et al., Treatment of head lice with dimeticone 4% lotion: comparison of two formulations in a randomised controlled trial in rural Turkey, *BMC Public Health* 2009; 9: 441
5. Mougabure Cueto G, Gonzalez Audino P, Vassena CV et al., Toxic effect of aliphatic alcohols against susceptible and Permethrin resistant *Pediculus Humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae), *Journal of Medical Entomology* 2002; 39: 457460
6. Mougabure Cueto G, Zerba E, Picollo MI, Biological effect of 1-dodecanol in teneral and post-teneral *Rhodnius prolixus* and *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae), *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005; 100: 59-61
7. Richling I, Böckeler W, Lethal effects of treatment with a special dimeticone formula on head lice and house crickets (Orthoptera, Ensifera, Acheta domestica and Anoplura, Phthiraptera: *Pediculus humanus*), *Arzneimittel-Forschung* 2008; 58: 248-254
8. Bauer P, Köhne K, Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. *Biometrics*. 1994;50(4):1029-41.
9. Burgess I, Lee P, Matlock G, Randomised, Controlled, Assessor Blind Trial Comparing 4% Dimeticone Lotion with 0,5% Malathion Liquid for Head Louse Infestation. *PLoS ONE* 2007; 2(11):e1127
10. Burgess IF, Brown CM, Lee PN, Treatment of head louse infestation with 4% dimeticone lotion: randomised controlled equivalence trial. *BMJ* 2005;330:1423-5
11. IQWiG: Merkblatt Kopfläuse. Erstellt am: 05.03.2008; letzte Aktualisierung 18.08.2009. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-kopflaeuse.417.344.pdf>
12. Gebrauchsanweisung des Vergleichspräparates (Mono-D). Stand: Juli 2009

INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

13. Hersteller-Homepage des Vergleichspräparates, Download: 08.02.2010

INTEGRIERTER ABSCHLUSSBERICHT RADDIKO

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (Dimet<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall

Finale Version 2.0 vom 26.03.2010

---

### **13 Anhänge**

- Anhang 1: Tabellen 11.1 bis 11.5
- Anhang 2: Liste der Prüfarzte
- Anhang 3: Prüfplan
- Anhang 4: Gebrauchsinformation DodiPed Plus (frühere Bezeichnung von Dimet<sup>®</sup> 20)
- Anhang 5: Gebrauchsinformation Mono-D
- Anhang 6: Subject Data Listings

Die Anhänge können beim Sponsor eingesehen werden.

**AMENDMENT 1 vom 26.02.2010**

**Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische  
Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (DIMET<sup>®</sup> 20) versus  
Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall**

**Studiencode: RADDIKO**

**Auftraggeber:**

**InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH  
Von Humboldt-Straße 1  
64646 Heppenheim**

**Projektleitung:**

**Martin Dornseiff, Tel.: 06252/95-8102, E-Mail: martin.dornseiff@infectopharm.com  
Dr. Thomas Schwartz, Tel.: 06252/95-8106, E-Mail: thomas.schwartz@infectopharm.com**

## 1. Begründung des Protokoll-Amendments

Das Amendment dient der Klarstellung bezüglich der Definition des Hauptzielparameters in besonderen Situationen, um die Wirksamkeit der Studienpräparate nicht zu überschätzen. Es werden hierfür unter Beachtung konservativer Annahmen Festlegungen für spezielle Fallkonstellationen getroffen.

Der Hauptzielparameter der RADDIKO-Studie ist die Wirksamkeitsrate, d.h. die Befallsfreiheit von lebenden Läusen (Adulte oder Larven) bei der Abschlussuntersuchung. Die Primäranalyse des Hauptzielparameters wird im Per-protocol Kollektiv (PP) durchgeführt.

In der ersten Version des Prüfplans waren keine Festlegungen getroffen worden, wie hinsichtlich der Einstufung der Wirksamkeit in folgenden Konstellationen umgegangen werden soll:

- Patienten, bei denen die Studie wegen Unwirksamkeit (d. h. Vorhandensein von lebenden Läusen) vor der Abschlussuntersuchung abgebrochen wurde
- Patienten, bei denen aufgrund des Vorhandenseins von Läusen eine pedikulozide Begleitmedikation verwendet wurde

In ersten Fall liegt nach bisheriger Fassung des Prüfplans der für die Beurteilung der Wirksamkeit erforderliche Wert „Vorhandensein lebender Läuse bei Visite 3“ nicht vor. Entsprechende Datensätze könnten nicht in das PP-Kollektiv aufgenommen werden. Dies könnte zu einer Überschätzung der Wirksamkeit führen, da Therapieversager nicht als solche berücksichtigt würden. Gemäß der neuen, konservativen Festlegung sollen diese Patienten als Therapieversager gewertet werden.

Im zweiten Fall muss bei konservativer Betrachtung angenommen werden, dass die Behandlung mit dem Prüf- bzw. Vergleichspräparat nicht ausgereicht hat, bzw. dass ohne die Anwendung der pedikuloziden Begleitmedikation kein Therapieerfolg resultiert hätte. Daher werden auch diese Patienten als Therapieversager gewertet.

Um beide Fallkonstellationen in der Primäranalyse abbilden zu können, müssen diese Patienten per Definition in das PP-Kollektiv einbezogen werden.

## 2. Änderungen im Protokoll

**Dieses Amendment bezieht sich auf:**

Abschnitt-Nr.	Titel	Seite
3	Studienziele	5

Der Abschnitt wird wie folgt geändert:

Wirksamkeit: Hauptzielparameter ist die Wirksamkeitsrate, d.h. die Befallsfreiheit von lebenden Läusen (Adulte oder Larven) bei der Abschlussuntersuchung. Um die Wirksamkeit des Prüf- und Vergleichspräparates nicht zu überschätzen, werden folgende konservative Festlegungen bezüglich des Hauptzielparameters getroffen: Patienten, bei denen die Studie wegen Unwirksamkeit vor der Abschlussuntersuchung abgebrochen wurde, werden als Therapieversager gewertet. Gleiches gilt für Patienten, bei denen aufgrund des Vorhandenseins von Läusen eine pedikulozide Begleitmedikation verwendet wurde, da auch hier bei konservativer Betrachtung von einer unzureichenden Wirksamkeit ausgegangen werden muss.

Grund:

Ergänzung der Definition der Wirksamkeit durch konservative Festlegungen, um die Wirksamkeit nicht zu überschätzen.

---

**Dieses Amendment bezieht sich auf:**

Abschnitt-Nr.	Titel	Seite
15	Biometrische Planung und statistische Auswertung	14

Der Abschnitt wird wie folgt geändert:

### Statistische Auswertung

Es werden folgende Kollektive definiert:

Intention-to-treat Kollektiv (ITT): alle randomisierten Patienten, die das Studienpräparat mindestens 1mal angewendet haben und für die mindestens 1 post-baseline Wert vorliegt.

Per-protocol Kollektiv (PP): alle randomisierten Patienten, die die Behandlung vollständig durchgeführt haben und bei denen keine schwerwiegenden Protokollverletzungen vorliegen (z.B. keine Wiedervorstellung nach der Aufnahmeuntersuchung, ~~Anwendung anderer Läusemittel~~). Um den konservativen Ansatz für den Hauptzielparameter (vgl. Abschnitt 3) im PP-Kollektiv abzubilden, werden Patienten, bei denen die Studie wegen Unwirksamkeit vor der Abschlussuntersuchung abgebrochen werden und solche, die wegen des Vorhandenseins von Läusen während der Studie eine pedikulozide Begleitmedikation erhalten, im PP-Kollektiv ausgewertet.

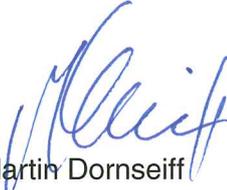
Safety Kollektiv: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1mal das Studienpräparat angewendet haben.

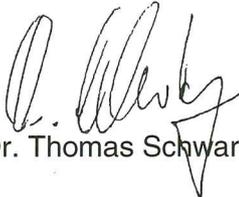
### Grund:

Anpassung des Per-protocol Kollektivs an die ergänzte Definition der Wirksamkeit. Da die Primäranalyse im PP-Kollektiv durchgeführt wird, müssen alle nach der ergänzten Definition möglicherweise auftretenden Therapieversager dem PP-Kollektiv zugeordnet werden.

---

Heppenheim, den 26.02.2010

  
Martin Dornseiff

  
Dr. Thomas Schwartz

**AMENDMENT 2 vom 12.03.2010**

**Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische  
Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (DIMET<sup>®</sup> 20) versus  
Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall**

**Studiencode: RADDIKO**

**Auftraggeber:**

**InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH  
Von Humboldt-Straße 1  
64646 Heppenheim**

**Projektleitung:**

**Martin Dornseiff, Tel.: 06252/95-8102, E-Mail: martin.dornseiff@infectopharm.com  
Dr. Thomas Schwartz, Tel.: 06252/95-8106, E-Mail: thomas.schwartz@infectopharm.com**

## 1. Begründung des Protokoll-Amendments

Das Amendment dient zur Einführung einer fallzahladaptiven Auswertung (sogenanntes Bauer-Köhne-Verfahren) mit dem Ziel, frühzeitig die Studienergebnisse zur Verfügung stellen zu können.

Die RADDIKO-Studie soll unter anderem dazu dienen, die klinische Wirksamkeit von DIMET<sup>®</sup> 20 im Rahmen des Antrags auf Aufnahme in die Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 34 Abs. 6 SGB V zu belegen. Da dieser Antrag zum Ende März 2010 gestellt werden soll, ist eine Auswertung der Studienergebnisse im März erforderlich.

Die ursprünglich geplante Fallzahl von je 100 auswertbaren Patienten pro Behandlungsgruppe konnte bisher nicht erreicht werden, da entgegen der Erwartungen ein großer Teil der Prüfarzte aufgrund mangelnden Auftretens von Kopflausbefall keine Patienten rekrutieren konnte.

Nach Beratung durch den Studienstatistiker (Dr. Schnitker) wurde entschieden, ein 2-stufiges fallzahladaptives Design zu wählen, um möglicherweise noch rechtzeitig zur o. g. Antragstellung einen Abschlussbericht vorlegen zu können. Vorteile des fallzahladaptiven Designs sind eine möglicherweise geringere Fallzahl bei gleichwertiger statistischer Verlässlichkeit der Ergebnisse (Reflection Paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design, CHMP/EWP/2459/02). Hierzu wurde das breit akzeptierte Verfahren nach Bauer und Köhne (1994) gewählt.

Das Prinzip dieser statistischen Methode besteht darin, nach Erreichen einer bestimmten Fallzahl eine geplante Interimsanalyse (1. Stufe) durchzuführen. Je nach Ausgang dieser Analyse wird die Studie beendet oder mit neu ermittelter Fallzahl fortgesetzt und erneut ausgewertet (2. Stufe). Dabei wird das Gesamt-Signifikanzniveau (in diesem Fall  $\alpha = 0.025$ ) auf zwei Niveaus  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  für die 1. und 2. Stufe verteilt. Dadurch wird sichergestellt, dass es nicht zu einer Ausweitung des Fehlers 1. Art ( $\alpha$ -Fehler) kommt. Auch die Power der Studie (bzw. der  $\beta$ -Fehler) wird beibehalten.

In der 1. Stufe (Interimsanalyse) wird zunächst lediglich der p-Wert des Hauptzielkriteriums berechnet. Anhand vorher festgelegter Grenzen wird dann entschieden, ob und wie die Studie fortgeführt wird. Die gewählten Grenzwerte und sonstigen statistischen Parameter werden dem Standardverfahren von Bauer und Köhne entnommen (Bauer und Köhne, 1994). Als kritische Grenze für den Abbruch der Studie wegen unzureichender Wirkung wird  $\alpha_0 = 0.5$  festgelegt. Liegt der p-Wert der 1. Stufe oberhalb von  $\alpha_0$ , wird die Studie wegen Wirkungslosigkeit abgebrochen. Als Signifikanzniveau für die erste Stufe wird  $\alpha_1 = 0.0102$  gewählt. Liegt der p-

Wert der 1. Stufe unterhalb von  $\alpha_1$ , wird die Studie wegen Erfolgs (= statistischer Beleg der Nichtunterlegenheit von Prüf- gegenüber Vergleichspräparat) vorzeitig ausgewertet. Liegt der p-Wert der 1. Stufe zwischen den beiden Schranken, wird die Stufe 2 mit einer adaptierten Fallzahl geplant (Details zur 2. Stufe siehe unter 2. Änderungen im Protokoll).

Die Interimsanalyse wird durch einen externen, unabhängigen Statistiker (IAS Dr. Jörg Schnitker GmbH) ohne Beteiligung des Sponsors durchgeführt.

## 2. Änderungen im Protokoll

Dieses Amendment bezieht sich auf:

Abschnitt-Nr.	Titel	Seite
1	Synopse und Untersuchungsplan	3

Der Abschnitt wird wie folgt geändert:

Methodischer Teil		
Design		prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Untersucher-verblindete Studie (Klinische Prüfung mit Medizinprodukten innerhalb der vorgesehenen Zweckbestimmung)
Patienten	Anzahl	<del>Gesamtzahl: n = 250</del> <u>Fallzahladaptiertes Design mit 1. Stufe bei ca. 100 Pat.</u>

Grund:

Einfügung des fallzahladaptiven Designs nach Bauer-Köhne in der Synopse.

---

**Dieses Amendment bezieht sich auf:**

Abschnitt-Nr.	Titel	Seite
15	Biometrische Planung und statistische Auswertung	13-14

Der Abschnitt wird wie folgt geändert:

Schätzung des Stichprobenumfangs

Es ist das primäre Ziel der Behandlung mit DIMET® 20 und Mono-D, alle Läuse aus den Haaren zu befreien. Daher wird als primäres Zielkriterium der Therapieerfolg mit den Ausprägungen „ja/nein“ definiert (dichotomes Merkmal).

Aus neueren Studien ist bekannt, dass mit einem Therapieerfolg von 95% nach Behandlung mit DIMET® 20 und Mono-D zu rechnen ist (3, 4).

Um die therapeutische Nichtunterlegenheit in dieser Studie nachzuweisen, wird eine Nichtunterlegenheitsschranke von 10% a priori definiert. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird 2.5% (einseitig) festgelegt. Die Power der Studie soll 80% betragen.

Unter diesen Annahmen ergeben sich bei einer 1:1 Randomisierung pro Therapiegruppe 100 auswertbare Patienten. Auswertbar in diesem Sinne sind Patienten, die die Behandlung vollständig durchgeführt haben und bei denen keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufgetreten sind (d.h. entsprechend einer Nichtunterlegenheitsstudie eine Auswertung per-protocol). Daher werden 125 Patienten pro Therapiegruppe (insgesamt 250 Patienten) eingeschlossen.

Die Fallzahl wurde mit dem Programm ADDPLAN Version 4.04 der Firma ADDPLAN GmbH, Köln, Robert-Perthel-Str. 77a, unter der Verwendung der Formel von Farrington and Manning durchgeführt.

Aufgrund der Notwendigkeit, die Ergebnisse frühzeitig zur Verfügung zu stellen, wurde nach Beginn der Studie beschlossen, eine Interimsanalyse unter Verwendung eines fallzahladaptiven, zweistufigen Designs durchzuführen. Dabei wird das Verfahren nach Bauer und Köhne verwendet, bei dem das Gesamt-Signifikanzniveau auf zwei Niveaus  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  für die 1. und 2. Stufe verteilt wird (8).

**Bedingungen:**

- $\alpha = 0.025$  = einseitiges Gesamtniveau
- $\alpha_0 = 0.5$  = kritische Grenze für den Abbruch der Studie wegen unzureichender Wirkung
- 2 Stufen des Designs

### 1. Stufe:

- $\alpha_1 = 0.0102$  = Signifikanzniveau für die 1. Stufe
- ist der p-Wert auf der ersten Stufe  $\geq \alpha_0$ , wird die Studie wegen Erfolglosigkeit abgebrochen
- ist der p-Wert  $p_1$  auf der ersten Stufe  $< \alpha_1$ , kann die Studie wegen Erfolgs vorzeitig beendet werden
- liegt der p-Wert zwischen den Schranken  $\alpha_0$  und  $\alpha_1$ , wird die 2. Stufe geplant

### 2. Stufe:

- $c_\alpha = 0.00380$  = kritische Grenze der 2. Stufe
- man berechnet das Niveau  $\alpha_2$  aus der Formel  $p_1 \alpha_2 = c_\alpha$
- man bestimmt die Fallzahl für die 2. Stufe so, dass dieses Niveau mit der Power 0.8 eingehalten wird
- man führt die 2. Stufe durch und berechnet den aktuellen p-Wert  $p_2$
- ist  $p_1 p_2 < c_\alpha$ , so kann die Nullhypothese abgelehnt werden, anderenfalls ist die Gesamtstudie negativ ausgegangen.

Die Zwischenauswertung wird also auf dem Niveau 1,02% durchgeführt. Danach kann die Studie entweder beendet werden oder die zweite Stufe folgt mit einer neu zu berechnenden Fallzahl.

### Grund:

Aufnahme des fallzahladaptiven Designs nach Bauer-Köhne unter Verwendung der von Bauer und Köhne publizierten statistischen Schranken und sonstigen Parameter.

---

### **Dieses Amendment bezieht sich auf:**

Abschnitt-Nr.	Titel	Seite
19	Literatur	17

### Der Abschnitt wird wie folgt geändert:

8. Bauer P, Köhne K, Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. Biometrics. 1994;50(4):1029-41.

Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, multizentrische Therapiestudie mit Dodecanol plus Dimeticon (DIMET<sup>®</sup> 20) versus Dimeticon-Mono bei Kopflausbefall (Amendment 2 vom 12.03.2010)

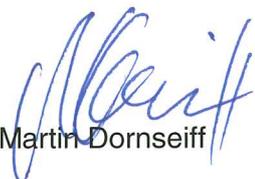
---

Grund:

Aufnahme der Literaturstelle Bauer-Köhne.

---

Heppenheim, den 12.03.2010

  
Martin Dornseiff

  
Dr. Thomas Schwartz