





Abschlussbericht

Studientitel:	Nachweis der Nichtunterlegenheit von benzocainhaltigen Lutschtabletten gegenüber Anaesthesin® Pastillen bei Patienten mit akuter Pharyngitis
Prüfpräparat:	Benzocainhaltige Lutschtabletten
Untersuchte Indikation:	Halsschmerzen bei akuter Pharyngitis
Auftraggeber:	MCM Klosterfrau GmbH Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln
Studiencode:	KLF/K/01105
Studienphase:	III
Beginn der klinischen Prüfung:	August 2007
Ende der klinischen Prüfung:	Juli 2008
Leiterin der klinischen Prüfung (LKP):	 analyze & realize ag Waldseeweg 111, 10369 Berlin
Autor des Abschlussberichtes:	 analyze & realize ag Waldseeweg 6, 13467 Berlin

mit Anhang 16.1 - 16.4.2




Die in diesem Bericht enthaltenen Informationen, insbesondere die unveröffentlichten Daten, sind Eigentum des Auftraggebers. Selbstverständlich sind diese Informationen vertraulich und werden nicht ohne schriftliche Erlaubnis des Eigentümers an Dritte weitergegeben.

Die klinische Prüfung wurde gemäß der Deklaration von Helsinki/Hongkong 1989/Somerset 1996 sowie den ICH-GCP-Guidelines durchgeführt.

Berlin, Oktober 2008

2 Synopsis

2.1 Studienkurzübersicht

Auftraggeber:	MCM Klosterfrau GmbH Gereonsmühlengasse 1 – 11, 50670 Köln 
Name des Prüfpräparats:	Benzocainhaltige Lutschtabletten
Wirksame Bestandteile:	Benzocain (8 mg/Tablette)
Titel der klinischen Prüfung:	Nachweis der Nichtunterlegenheit von benzocainhaltigen Lutschtabletten gegenüber Anaesthesin® Pastillen bei Patienten mit akuter Pharyngitis
Prüferin:	 analyze & realize ag Weißenseer Weg 111, 10369 Berlin 
Prüfort:	Praxis der Prüferin
Studienzeitraum:	August 2007 bis Juli 2008
Phase der klinischen Prüfung:	III
Studienziel:	Nachweis der Nichtunterlegenheit einer neu entwickelten benzocainhaltigen Lutschtablette gegenüber Anaesthesin® Pastillen bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit akuter Pharyngitis
Methodik:	Prüfung auf Nichtunterlegenheit von benzocainhaltigen Lutschtabletten
Anzahl der Patienten:	246 (123 je Gruppe)
Diagnose und Haupteinschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none">• Akute, viral bedingte Pharyngitis (seit höchstens 48 Stunden bestehend) mit moderatem bis starkem Schmerz (Halsschmerzen)• Alter ≥ 18 Jahre• Der Patient versteht das Anliegen der Studie, er ist zur Compliance bereit und gibt sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme

Prüfpräparat, Charge, Dosierung, Art der Anwendung:	Benzocainhaltige Lutschtabletten (8 mg Benzocain/Tablette), 6 x 1 Tablette oral im Abstand von 2 Stunden innerhalb von 12 Stunden, Chargen-Nr.: 572 435
Referenztherapie, Charge, Dosierung, Art der Anwendung:	Anaesthesin® Pastille (8 mg Benzocain/Pastille), 6 x 1 Pastille oral im Abstand von 2 Stunden innerhalb von 12 Stunden, Chargen-Nr.: 572 435
Dummy:	Präparat ohne Wirkstoff (Tablette oder Pastille), 6 x 1 Tablette bzw. Pastille oral zusammen mit dem Prüfprodukt bzw. Referenzpräparat Da das Prüfpräparat eine Tablette und das Referenzpräparat eine Pastille war, wurde zur Sicherung der Verblindung (doppelblind) sowohl für die Tablette als auch für die Pastille ein Dummy (Präparat ohne Wirkstoff) hergestellt und zusammen verabreicht, z. B. Prüfpräparat-Tablette und Dummy-Pastille. Der Patient erhielt den Hinweis, beides jeweils gleichzeitig zu lutschen.
Vergleichsgruppen:	<u>Gruppe A (benzocainhaltige Lutschtabletten) erhielt:</u> 6 x 1 grüne Tablette (8 mg Benzocain/Tablette) & 6 x 1 rote Dummy-Pastille ohne Wirkstoff <u>Gruppe B (Anaesthesin® Pastillen) erhielt:</u> 6 x 1 rote Pastille (8 mg Benzocain/Pastille) & 6 x 1 grüne Dummy-Tablette ohne Wirkstoff
Dauer der Behandlung:	10-12 Stunden pro Patient
Auswertungskriterien:	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Ermittlung und Vergleich von Responderraten beider Gruppen (Responder = Patienten, die nach Auflösen der 1. Tablette/Pastille, aber nicht später als 15 Minuten nach Lutschbeginn, mindestens eine 50%ige Schmerzreduktion laut VAS aufweisen) <u>Sekundäres Zielkriterium:</u> Schmerzbeurteilung vor und direkt nach jedem Lutschen einer Tablette/Pastille (spätestens 15 Minuten nach Beginn) durch den Patienten mittels VAS im Sinne einer Verlaufskontrolle <u>Begleitvariablen:</u> Globale Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit

Verträglichkeit:

- Auftreten Unerwünschter Ereignisse (UE)
- Veränderung klinischer Parameter
- Globale Beurteilung durch Prüferin und Patient

Statistische Methoden:

- F-, t-, U-, χ^2 - und Wilcoxon-Test
- Multivariate Analyse für wiederholte Messungen

Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse:

Wirksamkeit:

- Primäre Zielgröße: benzocainhaltige Lutschtabletten sind bezüglich Responderrate (= mindestens 50%-ige Verminderung der Halsschmerzen) den Anaesthesin® Pastillen nicht unterlegen ($p = 0,022$). In der Benzocain-Gruppe (A) betrug die Responderrate 25,2%, in der Anaesthesin-Gruppe (B) 22,0%
- Sekundäre Zielgröße: statistisch signifikante Abnahme der Schmerzintensität ($p < 0,001$), aber ohne Gruppenunterschied in den mittleren Absolut- ($p = 0,538$) und Relativwerten ($p = 0,688$). Bei Abschluss der klinischen Prüfung gaben 73,6% der Patienten ohne wesentlichen Gruppenunterschied ($p = 0,664$) eine Abnahme der Schmerzintensität an, bei den restlichen 26,4% (Gruppe A: 25,2%, Gruppe B: 27,6%) war sie unverändert

Verträglichkeit:

- Begleitvariablen: In der globalen Beurteilung der Wirksamkeit gaben am Studienende 53,7% der Patienten ohne wesentlichen Gruppenunterschied ($p = 0,788$) „gut“ oder „sehr gut“ an
- Unerwünschte Ereignisse (UE): Es traten, sicher auch bedingt durch die kurze Studienzeit von rund 24 Stunden, nur 2 UE (1,6%) in Gruppe B auf, von denen 1 UE als UAW (wiederholtes „unangenehmes und brennendes Kribbeln auf der Zunge“) eingestuft wurde
- Globale Beurteilung am Studienende: Prüferin und Patienten beurteilten die Verträglichkeit in guter Übereinstimmung und ohne Gruppenunterschied ($p = 0,844$ bzw. $0,219$) zu über 98% mit „sehr gut“ (überwiegend) oder „gut“
- Schleimhautreizung/-reizung am Studienende: Sie war ohne Gruppenunterschied ($p = 0,104$) bei etwa 1 Drittel der Patienten verringert, bei etwa 2 Drittel unverändert und bei 2% verstärkt

Schlussfolgerung:

- Beide Prüfpräparate besitzen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Schmerztherapie der akuten Pharyngitis
- Die erwartete Nichtunterlegenheit von benzocainhaltigen Lutschtabletten gegenüber Anaesthesin® Pastillen konnte bestätigt werden

Datum des Abschlussberichtes: Oktober 2008

2.2 Zusammenfassung

Studiendesign und -durchführung sowie Dokumentation der Studienunterlagen entsprechen den Leitlinien zur „Guten Klinischen Praxis“ CPMP/ICH/135/95 und den Anforderungen des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG, §§ 40, 41).

In der vorliegenden monozentrischen, zweiarmligen, randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie war bei Patienten mit akuter Pharyngitis innerhalb eines Therapiezeitraumes von 10-12 Stunden zu prüfen, ob benzocainhaltige Lutschtabletten (Gruppe A) den Anaesthesin® Pastillen (Gruppe B) in der Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht unterlegen sind. Jeweils 6 Tabletten bzw. Pastillen (+ Dummy) wurden im Abstand von 2 Stunden zur Schmerzlinderung gelutscht.

Von den 246 Patienten des Studienkollektivs (jeweils 123 in Gruppe A und B) waren 152 Frauen (61,8%) und 94 Männer (38,2%) im mittleren Alter von 49,4 Jahren (Min.-Max. = 18-74 Jahre), deren Halsschmerzen infolge akuter Pharyngitis mindestens 3 Stunden und höchstens 48 Stunden bestanden. Alle Patienten beendeten die klinische Prüfung protokollgemäß.

Die Patienten gaben vor dem 1. Lutschen im Mittel moderate Halsschmerzen in ihrem Tagebuch an – 55,1 Punkte (Gruppe A) bzw. 55,3 Punkte (Gruppe B) auf der 100-Punkte-VAS (Min.-Max.: Gruppe A 32-91; Gruppe B 32-87 Punkte). Im Vergleich zur Situation vor dem 6. Lutschen verringerte sich der VAS-Wert im Studienverlauf um 18,9 Punkte (34,3%) in Gruppe A und um 17,3 Punkte (31,3%) in Gruppe B. Diese mittlere relative Schmerzreduktion war statistisch signifikant ($p < 0,001$), aber ohne Gruppenunterschied ($p = 0,538$). Somit untermauern die Ergebnisse der sekundären Zielgröße die Zielstellung der klinischen Prüfung.

Primäres Ziel der klinischen Prüfung war es, nach dem 1. Lutschen eine deutliche Schmerzlinderung von mindestens 50% zu erzielen, und dies ohne Gruppenunterschied. In der Gruppe A betraf das 31 Patienten (25,2% Responderrate), in der Gruppe B 27 Patienten (22,0%). Bei einer maximal zulässigen Abweichung von 15% erwies sich der Anteil der Responder in Gruppe A dem in Gruppe B als statistisch signifikant nicht unterlegen ($p = 0,022$). Der Unterschied im Anteilswert von 3,2% (95%-iges Konfidenzintervall -6,5% bis 13,0%) überstieg nicht die maximal zulässige Abweichung. Somit konnte nachgewiesen werden, dass benzocainhaltige Lutschtabletten den Anaesthesin® Pastillen nicht unterlegen sind. Insgesamt gaben 73,6% der Patienten am Ende der klinischen Prüfung eine Schmerzreduktion an und beurteilten zu 53,7% die Wirksamkeit global (= „Begleitvariable“) mit „gut“ oder „sehr gut“, wobei kein Gruppenunterschied bestand ($p = 0,788$).

Die bei der 1. und 2. Visite dokumentierten klinischen Parameter Herzfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur wiesen im Mittel nur unbedeutende Veränderungen auf. Bei 2 Patienten der Gruppe B (1,6%) wurde bei der 2. Visite (Abschlussvisite) jeweils 1 UE festgestellt, von denen 1 UE (wiederholtes „unangenehmes und brennendes Kribbeln auf der Zunge“) als UAW einzuschätzen ist.

Die Schleimhautreizung/-reizung hatte sich im Vergleich 1./2. Visite ohne Gruppenunterschied ($p = 0,104$) bei etwa 1 Drittel der Patienten verringert, bei etwa 2 Drittel nicht verändert und bei 2% verstärkt.

Global beurteilten die Patienten und die Prüferin die Verträglichkeit in guter Übereinstimmung und ohne Gruppenunterschied ($p = 0,219$ bzw. $0,844$) zu über 98% mit „sehr gut“ (überwiegend) und „gut“.

Die vorliegenden Ergebnisse erlauben folgende Schlussfolgerungen:

- Beide Prüfpräparate besitzen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Schmerztherapie der akuten Pharyngitis
- Die erwartete Nichtunterlegenheit von benzocainhaltigen Lutschtabletten gegenüber Anaesthesin® Pastillen konnte bestätigt werden