

1. Zusammenfassung (Synopsis)

Sponsor: Medice Pütter GmbH & Co. KG, Kuhloweg 37-39, 58638 Iserlohn				
Prüfpräparat: Methylphenidat retard 10 mg Kapseln				
Wirkstoff: Methylphenidathydrochlorid				
Titel der Studie: Placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudie bei Erwachsenen mit Methylphenidat retard bei tumorbedingter Fatigue (EMF- Studie)				
EudraCT-Nr. 2006-000585-36				
Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. Manfred Heim Sonnenberg-Klinik Hardtstraße 13 37242 Bad Sooden-Allendorf				
Publikation: -				
Phase: II		first patient in: 29.11.2006		last patient out: 18.01.2010
Methoden: Parallelgruppendesign, randomisiert, doppelblind				
Fallzahl	Geplant	Safety	Intent-to-treat	Per protocol
Verum	33	32	32	25
Placebo	33	35	35	28
Diagnose und Haupteinschlusskriterien Diagnose der Fatigue durch Anamnese (MFI-20) Vorangegangene Tumorerkrankung MFI-Score > 40 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren				
Dauer der Behandlung: 3 Wochen + 3 Wochen Nachbeobachtung ohne Prüfmedikation				
Dosierung: 20 bis 60 mg				
Prüfsubstanz: Methylphenidat-HCL Retard-Kapseln				
Referenzsubstanz: Placebo				
Entblindung: 19.11.2010				
Primärvariable zur Wirksamkeit: Subskala General Fatigue gemessen mit dem MFI-20 (abgeleiteter Wert)				
Sekundärvariablen zur Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none">• Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30• Die anderen Subskalen des MFI• HADS-D und dessen Subskalen Angst und Depressivität• Anteil der Patienten, deren Fatigue-Symptomatik sich normalisiert (MFI Subskala General Fatigue in Woche 3)• Globalurteil des Arztes zu Wirksamkeit nach CGI (Clinical Global Impressions)				
Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none">• Auftreten unerwünschter Ereignisse während der Therapie• Globalurteil des Arztes zu Verträglichkeit nach CGI (Clinical Global Impressions)• Vitalparameter• Laborparameter				
Statistische Methodik: Als Hauptzielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit diente die Subskala General Fatigue des MFI-Scores. Dieser Score ist schief verteilt und wurde daher nichtparametrisch ausgewertet. Die Variable für die primäre Auswertung ist die Veränderung des General Fatigue-Scores nach der dreiwöchigen Therapie nach der Randomisierung. Das heißt, es wurden Differenzen (Endwert nach 3 Wochen vs. Baseline) verglichen. Bei vorzeitigem Abbruch wurden fehlende Daten bei der primären Zielgröße durch LOCF ergänzt.				

Sponsor: Medice Pütter GmbH & Co. KG, Kuhlweg 37-39, 58638 Iserlohn	
Prüfpräparat: Methylphenidat retard 10 mg Kapseln	
Wirkstoff: Methylphenidathydrochlorid	
Titel der Studie: Placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudie bei Erwachsenen mit Methylphenidat retard bei tumorbedingter Fatigue (EMF- Studie)	
EudraCT-Nr. 2006-000585-36	
<p>Da man nicht von einer Normalverteilung ausgehen kann, wurden die Unterschiede zwischen Verum und Placebo mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (zweiseitig=0.05) überprüft. Eventuell aufgetretene Zentrumseffekte wurden explorativ geprüft. Dies galt ebenso für mögliche unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen und jüngeren und älteren Patienten. Nur das intention-to-treat Kollektiv wurde konfirmatorisch ausgewertet. Das per-protocol Kollektiv wurde explorativ ausgewertet.</p>	
<p>Zusammenfassung der Ergebnisse: Insgesamt wurden 67 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert (ITT-Kollektiv). 53 Patienten sind im PP-Kollektiv auswertbar. 21 Patienten waren Männer. Im Durchschnitt waren die Patienten 48 Jahre alt. 13 Patienten hatten zuvor einen systemischen Tumor. 50 Patienten wurden mit Chemotherapie vorbehandelt, 40 Patienten mit Radiotherapie und 60 Patienten wurden zuvor wegen der Tumordiagnose operiert. Die durchschnittliche Fatiguedauer war unter Verum 4 Jahre und unter Placebo 2½ Jahre. Dieser Unterschied ist signifikant (p=0.03). Ansonsten waren die Gruppen Verum und Placebo weitestgehend homogen.</p>	
<p>Wirksamkeit: Die primäre Zielgröße ist die Subskala General Fatigue des MFI. Fatiguescore wird folgendermaßen gebildet : $((\text{Mittelwert der Items } 1,5,12,16) - 1)/4) * 100$ Von einer Fatigue spricht man, wenn dieser Score > 40 war. Auffällig ist der hohe Fatiguescore bei allen Patienten zu Baseline. Dieser lag unter Placebo im Median 78 und unter Verum 82. Im Studienverlauf sinkt dieser in der Verumgruppe auf 59 und in der Placebogruppe auf 62. Für die konfirmatorische Analyse wurde die Differenz des Ausgangswerts zum Endwert nach 3 Wochen berechnet. Auswertungsgrundlage war das intent-to-treat-Kollektiv. Die Abnahme in der Placebogruppe zu Baseline betrug im Median 13 Punkte und in der Verumgruppe 22 Punkte. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test), p=0.30). Dies ist die konfirmatorische Analyse. Im pp-Kollektiv betrug die Abnahme in der Placebogruppe zu Baseline im Median 16 Punkte und in der Verumgruppe 25 Punkte. (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test), p=0.5230).</p>	
<p>In Woche 3 wurde die Prüfsubstanz für weitere 3 Wochen abgesetzt, um zu beobachten, ob ein etwaiger Effekt anhält oder wieder abfällt. Hier fällt ein stärkerer Anstieg in der Verumgruppe auf (Verum: verb. Wilcoxon-Test, p=0.0026, Placebo: p=0.0496)</p>	
<p>Der Anteil der Patienten, bei denen sich der General Fatigue Score normalisiert hat (Responder), ist äußerst gering. In der Placebogruppe hatte 1 Patient Werte unter 20 und in der Verumgruppe 2 (Exakter Test nach Fisher, p=0.59).</p>	
<p>Betrachtet man die Effekte von MPH unter Verum im Clinical Global Impressions (CGI), so fallen bei dieser Analyse der Subskalen der Wirksamkeit geringfügig bessere Therapieergebnisse im ITT-Kollektiv unter Verum auf (im Mittel eine Verbesserung um ½ Punkt). Bei den unerwünschten Ereignissen wird Verum aber schlechter beurteilt. Diese Unterschiede sind nicht signifikant.</p>	
<p>Die Werte für die Subskala Angst im HADS-D sinken während der ersten 3 Wochen im Studienverlauf in beiden Gruppen um im Median 1 Punkt. Unterschiede zwischen der Verum und Placebogruppe sind nicht erkennbar. In der Subskala Depression fällt die Verumgruppe</p>	

Sponsor: Medice Pütter GmbH & Co. KG, Kuhlweg 37-39, 58638 Iserlohn	
Prüfpräparat: Methylphenidat retard 10 mg Kapseln	
Wirkstoff: Methylphenidathydrochlorid	
Titel der Studie: Placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudie bei Erwachsenen mit Methylphenidat retard bei tumorbedingter Fatigue (EMF- Studie)	
EudraCT-Nr. 2006-000585-36	
<p>zur dritten Woche um im Median 1 Punkt, die Placebogruppe ist gegenüber Baseline unverändert. Dieser Unterschied ist ebenfalls nicht signifikant.</p> <p>Die Werte für die anderen Subskalen des MFI sinken leicht während der ersten 3 Wochen im Studienverlauf in beiden Gruppen. Unterschiede in der Veränderung zu Baseline zwischen der Verum und Placebogruppe sind nicht erkennbar. Verum hatte eine um 1 Punkt größere Verbesserung in der Subskala Physical Fatigue, es war gleich auf mit Placebo in den Subskalen Reduced Activity, Reduced Motivation, Mental Fatigue.</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem Global Health Status des EORTC-QLQ C30 gemessen. Die Zunahme(Verbesserung) war in beiden Gruppen gering und betrug in der Placebogruppe im Median 0 Punkte und in der Verumgruppe 4 Punkte (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test), $p=0.9661$).</p> <p>Betrachtet man die anderen Subskalen des EORTC-QLQ C30, so fällt unter Verum eine Zunahme bei den Kognitiven Funktionen auf. Diese ist signifikant. Alle anderen Subskalen zeigen keine Unterschiede, keine Behandlungsgruppe ist hier konsistent besser als die andere.</p> <p>Differenziert man die Subskala General Fatigue der MFI, so ergeben sich zwar Auffälligkeiten bzgl. Geschlecht, Zentrum und Dauer der Fatigue. Allerdings ist die Fallzahl in diesen Subgruppen so gering, dass keine Aussagen möglich sind.</p>	
<p>Verträglichkeit:</p> <p>Unter der Studie trat 1 schwerwiegendes Ereignis unter Verum auf. Der Patient litt an einer Blutdruckerhöhung(180/100 mm Hg), die der Prüfer als hypertensive Krise beschrieb. Der Blutdruck reduzierte sich nach einer Dosisreduktion auf 20 mg auf Werte von 160/100 mm Hg. Nach dem Absetzen von MPH normalisierte sich der Blutdruck wieder. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde als wahrscheinlich bezeichnet. Dieses SUE ist kein SUE im Sinne der SUE Kriterien, wurde vom Prüfer aber als SUE gemeldet.</p> <p>Ein weiterer Verum-Patient (Scr.-Nr. 62) berichtete über eine Vielzahl von unerwünschten Ereignissen. Relevant waren hier insbesondere Gewichtsverlust und Stimmungsschwankungen, die mit Suizidgedanken einhergingen. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde als möglich bezeichnet. Dies wurde nicht als SUE gewertet.</p> <p>Bei 6 Patienten wurde die Studie abgebrochen. Dies geschah in 5 Fällen (4xVerum und 1xPlacebo) wegen unerwünschten Ereignissen. Eine Dosisreduktion erfolgte in 2 Fällen unter Placebo und in 7 Fällen unter Verum. In all diesen Fällen wurde der Patient nach der Dosisreduktion oder dem Abbruch der Studie wieder vollständig wiederhergestellt.</p> <p>Insgesamt traten 75 Ereignisse unter Verum und 61 Ereignisse unter Placebo auf. Der Scheregrad der meisten UE wurde mit mittel bewertet. Bei 81% der Ereignisse unter Verum wurde ein Zusammenhang für mindestens möglich erachtet. In der Placebogruppe waren dies nur 62%. Am häufigsten traten UEs des Gastrointestinaltrakts auf, gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen. Am häufigsten trat unter Verum Übelkeit und Palpitation auf und unter Placebo Kopfschmerzen.</p> <p>Bei den Laborparametern sind keine Auffälligkeiten festzustellen. Bei den Vitalparametern zeigen sich keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo.</p>	

Sponsor: Medice Pütter GmbH & Co. KG, Kuhloweg 37-39, 58638 Iserlohn	
Prüfpräparat: Methylphenidat retard 10 mg Kapseln	
Wirkstoff: Methylphenidathydrochlorid	
Titel der Studie: Placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudie bei Erwachsenen mit Methylphenidat retard bei tumorbedingter Fatigue (EMF- Studie)	
EudraCT-Nr. 2006-000585-36	
<p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Die Effekte von MPH bei tumorbedingter Fatigue sind geringer als geschätzt. Signifikante Unterschiede zwischen Verum und Placebo sind in den Zielgrößen nicht nachweisbar.</p> <p>Bei der Indikation tumorbedingter Fatigue wurden keine neuen Arzneimittelnebenwirkungen festgestellt. Die Nebenwirkung „Suizidgedanken“ ist bei MPH bekannt. Hier wurde ein Zusammenhang vom Prüfer für möglich erachtet. Dabei muss aber auch die Grunderkrankung des Patienten in betracht gezogen werden.</p>	
Datum:	22.02.2011