

Studientitel:
**Comparison of Olanzapin and Metoclopramide for
treatment of breakthrough emesis
(COMFORT)**

Prüfsubstanzen:
Olanzapin (Zyprexa®)
Vergleichspräparat: Metoclopramid (Paspertin®)

EudraCT Nummer: 2010-018665-30

Register-Nummer: NCT01148264

Kurzbezeichnung: KKSH-079

Ergebnisbericht

Version 01 F / Datum: 06.05.2015

Sponsor der klinischen Prüfung:
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
endvertreten durch
Prof. Dr. med. Karin Jordan

Leiter der klinischen Prüfung:
Prof. Dr. med. Karin Jordan

Autor des Abschlussberichtes:
Prof. Dr. med. Karin Jordan


Studienbeginn – Studienabschluss
13.09.2010 – 23.09.2013

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

Leiter der Klinischen Prüfung

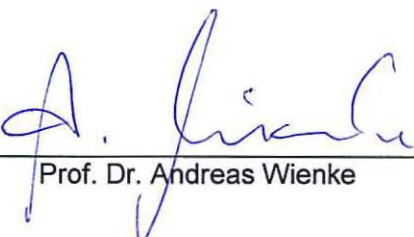


Prof. Dr. med. Karin Jordan

Halle, 11.5.15

Ort, Datum

Biometriker




Prof. Dr. Andreas Wienke

Halle, 6.5.15

Ort, Datum

**Autor des
Abschlussberichtes**



Prof. Dr. med. Karin Jordan

Halle, 11.5.2015

Ort, Datum

Titel der Studie	<p>Comparison of Olanzapin and Metoclopramide for treatment Of breakthrough emesis - Wirksamkeit von Olanzapin bei chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen nach Versagen einer Kombinationstherapie von 5-HT3-Rezeptor Antagonisten, Dexamethason und Aprepitant</p> <p>Prüfplan: Final Version: 02-06/10 vom 04.06.2010</p>
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase II
Sponsor / Vertreter	<p>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Medizinische Fakultät Ernst-Grube-Straße 40 06120 Halle (Saale) Prof. Dr. med. Karin Jordan Tel.: +49 345 557 2849 Fax: +49 345 5572224 Email: karin.jordan@uk-halle.de</p>
Leiter der klinischen Prüfung	<p>Name: Prof. Dr. med. Karin Jordan Institut: Universitätsklinikum Halle, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV Adresse: Ernst-Grube-Straße 40 06120 Halle (Saale) Tel.: +49 345 5572849 Fax: +49 345 5572224 Email: karin.jordan@uk-halle.de</p>
Studienzentren:	1. Prof. Dr. med. Karin Jordan, Universitätsklinikum Halle, 06120 Halle
Veröffentlichung der Studie (Reference)	Abstract: <i>Pharmakotherapie des Chemotherapie-induzierten Erbrechens</i> . Jahrestagung der DGHO 2013 (Wien)
Studienzeitraum	13. September 2010 (FPI) – 23. September 2013 (LPO)
Studienziele	<p>Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olanzapin bei chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen nach Versagen einer Prophylaxe bestehend aus Kombinationstherapie von 5-HT3-Rezeptor Antagonisten, Dexamethason und Aprepitant. Für den Kontrollarm wurde die in Deutschland etablierte Therapie mit Metoclopramid gewählt.</p> <p>Als sekundäre Ziele sollten Verträglichkeit/Sicherheit der Therapie, die Lebensqualität während der Studie, komplette und totale Response sowie der Einfluss patientenbezogener Risikofaktoren und des Verlaufes von 5-HIES (im Urin) auf die Intensität von Übelkeit, Inzidenz von Erbrechen und Ansprechen auf die Studienmedikation untersucht werden.</p>
Primärer Zielparameter	<p>Als binäres primäres Zielkriterium diente das klinische Ansprechen nach 3 Tagen, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein Erbrechen, keine weitere „Rescue-Therapie“ und maximale Übelkeit <25mm auf der Visuellen Analogskala (VAS, Reduktion um mindestens 10mm) oder • Reduktion der Übelkeit auf der VAS um mindestens 50% des Ausgangswertes.

Sekundäre Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit/Sicherheit der Therapie (NCI-CTC-AE v4.0) • Lebensqualität während der Studie (EORTC-QLQ-C30) • komplette Response (kein Erbrechen, keine "Rescue-Therapie" und maximale Übelkeit <25mm auf der VAS) (binär) • totale Response (kein Erbrechen, keine "Rescue-Therapie" und maximale Übelkeit <5mm auf der VAS) (binär) • Evaluierung von patientenbezogenen Risikofaktoren (Anlage 7) und des Verlaufes von 5-HIES (im Urin) auf die Intensität von Übelkeit (VAS), Inzidenz von Erbrechen und Ansprechen auf die Studienmedikation
Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine monozentrische, randomisierte, zweiarmige, prospektive, doppelt verblindete Phase II-Studie.</p> <p>Insgesamt sollten 86 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Nach dem Einschluss von 20 Patienten wurde die Rekrutierung aufgrund unzureichender Rekrutierung von Studienpatienten gestoppt.</p> <p>Zu Beginn erfolgte die Überprüfung der Auswahlkriterien, die Aufklärung der Patienten und Gabe der Einwilligung. Nur bei Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen trotz der Standard-Antiemetika-Kombination (s.o.) erfolgte die Randomisierung der Patienten in zwei Gruppen (A und B) entsprechend den Stratifikationskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoch-emetogene vs. moderat/gering-emetogene Chemotherapie • Eintägige vs. Mehrtägige Chemotherapie <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Therapiearm A (Kontrolle) beinhaltete die Behandlung mit Metoclopramid 10mg 3x tgl. und Olanzapin Placebo 1x tgl. für 3 Tage. Therapiearm B (experimentell) wurde mit Olanzapin 10 mg 1x tgl. und Metoclopramid Placebo 10mg 3x tgl. für 3 Tage behandelt. Die Behandlung erfolgte doppelt verblindet.</p> <p><u>Eingangsuntersuchungen:</u> Die Eingangsuntersuchungen (Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien) erfolgten unmittelbar vor der geplanten Aufnahme in die Studie.</p> <p><u>Studienbehandlung:</u> Regulär dauerte die Studienbehandlung für den einzelnen Patienten 3 Tage.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Die Studienpatienten wurden bis 14 Tage nach Ende der Studientherapie bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet.</p> <p><u>Zwischenauswertung:</u> Eine Zwischenauswertung war nicht vorgesehen und wurde nicht durchgeführt.</p>
Prüfmedikation	<p>Zyprexa® (Wirkstoff: Olanzapin); 5 mg überzogene Tabletten. Verabreichung: verblindet, jeweils 2 unveränderte Tabletten pro HartgelatinestECKkapsel Gr. 000.</p> <p>Paspertin® (Wirkstoff: Metoclopramid): Filmtabletten mit 10 mg Metoclopramidhydrochlorid. Verabreichung: verblindet, jeweils 1 unveränderte Tablette pro HartgelatinestECKkapsel Gr. 000.</p> <p>Zyprexa-Placebo: P-Tablette weiß 7mm Lichtenstein für Studien-</p>

	<p>zwecke, jeweils 2 Tabletten pro Hartgelatinesteckkapsel Größe 000.</p> <p>Paspertin-Placebo: P-Tablette weiß 7mm Lichtenstein für Studien- zwecke, jeweils 1 Tablette pro Hartgelatinesteckkapsel Größe 000.</p>
Behandlung/Intervention	<p>Es sollten nur Patienten eingeschlossen werden die eine Standard-Antiemetika-Prophylaxe erhalten hatten, bestehend aus:</p> <p><u>Ab Tag 1 der Chemotherapie, jeweils vor der Chemotherapie (Akute Phase):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT3-Rezeptor-Antagonist i.v. (Granisetron 1mg) oder oral (Granisetron 2mg) (Die Einnahme von Palonosetron war nicht gestattet.). • Dexamethason 8 mg oral oder 8 mg i.v. • Aprepitant 125 mg an Tag 1 der Chemotherapie <p><u>Ab 24 Stunden nach der Chemotherapie bis 3 Tage danach (Verzögerte Phase):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason 8 mg oral oder 8 mg i.v. • Aprepitant 80 mg oral <p>Bei Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen trotz der Standard-Antiemetika-Kombination erfolgte nach Gabe der Einwilligung und Überprüfung der Auswahlkriterien die Randomisierung der Patienten entsprechend folgender Stratifikationsmerkmale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoch-emetogene vs moderat/gering-emetogene Chemotherapie • Eintägige vs. Mehrtägige Chemotherapie <p>in zwei Gruppen (A und B).</p> <p>Nach Erhalt des Randomisationsergebnisses wurde die Behandlung wie folgt durchgeführt:</p> <p>Therapiearm B (experimentell):</p> <p>Olanzapin 10 mg 1x tgl. und Metoclopramid Placebo 10mg 3x tgl. für 3 Tage</p>
Vergleichsbedingung / -medikation	<p>Siehe Abschnitt „Behandlung/Intervention.</p> <p>Therapiearm A (Kontrolle):</p> <p>Metoclopramid 10mg 3x tgl. und Olanzapin Placebo 1x tgl. für 3 Tage</p>
Gesamtzahl Patienten	<p>Geplante Fallzahl: 86 Patienten / gescreente Patienten: 68 / registrierte Patienten: 25 / randomisierte Patienten: 20 / Screening failures: 5 Patienten.</p>
Studienpopulation	<p>Zwischen September 2010 und Juni 2013 wurden im Prüfzentrum 20 Patienten randomisiert, 3 davon doppelt, d.h. ursprünglich handelte es sich um 22 eingeschlossene Patienten. Zwei weitere Patienten wurden ebenfalls als Screening failures klassifiziert. Damit verblieben 20 randomisierte Patienten für die Studie. Weitere Patienten wurden nicht eingeschlossen, so dass die Studie schließlich im November 2013 wegen unzureichender Rekrutierung abgebrochen wurde. Für den einzelnen Patienten dauerte die Studientherapie regulär 3 Tage. Der letzte Patient beendete die Studie im Juni 2013. (Tab 1).</p>

	<p style="text-align: center;">Tabelle 1 Patientenrekrutierung und Studiendauer</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left;">Rekrutierung und Studiendauer</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>First patient in</td><td style="text-align: right;">13SEP2010</td></tr> <tr> <td>Last patient in</td><td style="text-align: right;">13JUN2013</td></tr> <tr> <td>Last patient out</td><td style="text-align: right;">23JUN2013</td></tr> <tr> <td>Rekrutierungsdauer [d]</td><td style="text-align: right;">1005</td></tr> <tr> <td>Studiendauer [d]</td><td style="text-align: right;">1015</td></tr> <tr> <td>Anzahl Patienten randomisiert</td><td style="text-align: right;">25</td></tr> <tr> <td>Screening failure</td><td style="text-align: right;">5</td></tr> <tr> <td>Anzahl Patienten randomisiert ohne Screening failure</td><td style="text-align: right;">20</td></tr> </tbody> </table> <p>Bei 4 Patienten traf das Ausschlusskriterium „Hochdosischemotherapie“ zu (Kontrolle=3, Intervention=1). Diese Patienten wurden auf Entscheidung des LKP nicht ausgeschlossen. Ansonsten wurden keine Ein- oder Ausschlusskriterien verletzt.</p> <p>Sechs von 12 Patienten in Arm A (Kontrolle) und ein Patient von 8 in Arm B (experimentell) nahmen die Studienmedikation nicht protokollgemäß ein. Ein Patient in Arm A hat gar keine Studienmedikation eingenommen. Das reguläre Studienende erreichten 3 Patienten in Arm A und ein Patient in Arm B nicht.</p> <p>Die 20 ohne Screening failure randomisierten Patienten (12 in Arm A=Kontrolle und 8 in Arm B=experimentell), bildeten das ITT-Auswertungskollektiv für die Wirksamkeitsanalysen. Die 19 Patienten, 11 und 8 in Arm A bzw. B, die mindestens einmal Studienmedikation eingenommen hatten, waren bzgl. Sicherheit auswertbar. Das PP-Auswertungskollektiv für die zusätzliche primäre Analyse bestand aus den 10 Patienten, 4 und 6 in Arm A bzw. B, die keine Ein-/Ausschlusskriterien verletzten und die die Studienmedikation protokollgemäß eingenommen hatten.</p>	Rekrutierung und Studiendauer		First patient in	13SEP2010	Last patient in	13JUN2013	Last patient out	23JUN2013	Rekrutierungsdauer [d]	1005	Studiendauer [d]	1015	Anzahl Patienten randomisiert	25	Screening failure	5	Anzahl Patienten randomisiert ohne Screening failure	20
Rekrutierung und Studiendauer																			
First patient in	13SEP2010																		
Last patient in	13JUN2013																		
Last patient out	23JUN2013																		
Rekrutierungsdauer [d]	1005																		
Studiendauer [d]	1015																		
Anzahl Patienten randomisiert	25																		
Screening failure	5																		
Anzahl Patienten randomisiert ohne Screening failure	20																		
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten, die trotz maximaler Standardantiemetikose unter Übelkeit (>25mm auf der Visuellen Analogskala) und/oder Erbrechen nach der Chemotherapie leiden – Alter ≥ 18 Jahre – negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter – ECOG ≤ 2 – Lebenserwartung ≥ 3 Monate – Patient muss in der Lage sein, den kompletten Fragebogen zu verstehen und zu beantworten – Datier- und unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten – einwilligungsfähiger Patient 																		
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit psychiatrischer Grunderkrankung – Patienten mit bekannter Drogenabhängigkeit oder bekanntem Alkohol-Abusus – Patienten, die eine Hochdosischemotherapie erhalten 																		

- Folgende von der Norm abweichende Laborparameter:
 - Leukozyten < 3000/mm³
 - Thrombozyten < 100000/mm³
 - ASAT > 2,5x oberer Normwert (ONW)
 - ALAT > 2,5x ONW
 - Bilirubin > 1,5x ONW
 - Kreatinin > 1,5x ONW
- Patient hat eine schwere aktive Infektion
- Patient wurde innerhalb der letzten 24 Stunden vor Studieneinschluss mit den folgenden Antiemetika behandelt:
 - Phenothiazine
 - Butyrophenone
 - Benzamide
 - Cannabinoide
 - Benzodiazepine wenn sie nicht als Schlafmedikation verordnet wurden
- symptomatische ZNS-Metastasen
- Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegenüber Metoclopramid, Olanzapin oder einem der übrigen Bestandteile der Prüfmedikation

Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika

Das ITT-Auswertungskollektiv umfasste 11 Männer und 9 Frauen im Alter von 21 bis 78 Jahren (Mittel ± Standardabweichung 48.8 ± 17.3 Jahre). In Arm A (Kontrolle) waren 7 Männer und 5 Frauen mit Altersmittel 48.0 ± 17.3 Jahre; in Arm B (experimentell) je 4 Männer und Frauen mit Altersmittel 50.0 ± 18.5 Jahre. Angaben zu Körpergröße, Körpergewicht und BMI können Tab. 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Körpergewicht, Körpergröße, BMI (ITT-Kollektiv)

Gruppe	Gewicht (kg)			Körpergröße (cm)			BMI		
	A n=12	B n=8	Total n=20	A n=12	B n=8	Total n=20	A n=12	B n=8	Total n=20
MW	78.4	68.1	74.3	176.2	172.1	174.6	25.08	22.98	24.24
Std	18.6	12.0	16.7	11.4	13.7	12.2	4.60	3.08	4.11
Min	54	49	49	154	150	150	20.7	19.8	19.8
Q1	65.5	62.0	62.0	168.5	161.0	166.5	21.71	20.04	21.22
Median	75.5	64.5	74.0	179.5	176.0	178.5	23.88	22.96	23.48
Q3	88.0	78.5	85.5	185.5	181.5	184.5	26.74	24.78	36.31
Max	119	86	119	190	190	190	31.1	28.4	37.1

Die Chemotherapie-Strata waren sehr ungleich belegt. Die genauen Angaben gehen aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3: Chemotherapie, ITT n=20

Chemotherapie	Arm A Kontrolle n=12	Arm B experimentell n=8	Total n=20
Hoch-emetogene, eintägige Chemotherapie	0	1	1
Hoch-emetogene, mehrtägige Chemotherapie	6	5	11
Moderat/gering-emetogene, eintägige Chemotherapie	2	0	2
Moderat/gering-emetogene, mehrtägige Chemotherapie	4	2	6

Die zu untersuchenden Risikofaktoren fasst Tabelle 4 zusammen.

Tabelle 4: Risikofaktoren, ITT n=20

Risikofaktoren		Arm A Kontrolle n=12	Arm B experimentell n=8	Total n=20
Alter	>=35 Jahre	9	7	16
	<35 Jahre	3	1	4
Geschlecht	Männlich	7	4	11
	Weiblich	5	4	9
Schwangerschaftserbrechen		3	1	4
Moderater Alkoholgenuss		5	2	7
Vorherige Operation des Verdauungstraktes		3	0	3
Einnahme von Opiaten		1	0	1
Ängstliche Persönlichkeit		3	3	6
Angst vor der Therapie		6	2	8
ECOG-Status	ECOG 1	4	4	8
	ECOG 2	8	4	12
Vorbestehende Übelkeit		0	1	1

Die Übelkeit gemessen auf der VAS lag im Mittel bei 6.33 ± 1.92 cm in Arm A und 7.06 ± 1.97 cm in Arm B (Tab. 5).

Tabelle 5: VAS, ITT n=20

Baseline VAS [cm]	Arm A Kontrolle n=12	Arm B experimentell n=8	Total n=20
MW	6.33	7.06	6.63
STD	1.92	1.97	1.93
Min	3.0	3.0	3.0
Q1	5.00	6.25	5.50
Median	6.50	7.50	7.00
Q3	7.50	8.50	8.00
Max	10.0	9.0	10.0

Darstellung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeitsanalysen wurden im ITT- und bezüglich des Hauptzielkriteriums zusätzlich als Sensitivitätsanalyse im PP-Auswertungskollektiv durchgeführt.

Das klinische Ansprechen war definiert als Komplette Remission [kein Erbrechen, keine "Rescue-Therapie" und Reduktion der maximalen Übelkeit auf <25mm auf der VAS (mindestens um 10mm)] oder Reduktion der maximalen Übelkeit auf der VAS um mindestens 50% des Ausgangswertes. Es erfolgte die Bestimmung des klinischen Ansprechens nach 3 Tagen.

	<p>Übelkeit wurde über eine visuelle Analogskala (VAS) im Rahmen der Patiententagebücher erfasst. Die Einteilung reichte von 0 (überhaupt keine Übelkeit) bis 10 (stärkste Übelkeit). Die Bewertung von Übelkeit fand für jeden Tag neu statt.</p> <p>Vor Beginn der Chemotherapie erhielten die Patienten ein Patiententagebuch, in dem für jeden Tag die Symptome Übelkeit und Erbrechen schriftlich abgefragt werden. Das Patiententagebuch basiert auf dem MASCC Antiemese-Fragebogen (deutsche Version). Eine Emetische Episode war definiert als Erbrechen (definiert als Entleerung von Mageninhalt) und/oder Würgen (definiert als ein unfreiwilliger, nicht produktiver Versuch zu erbrechen), das nicht von mindestens einer Minute Pause unterbrochen ist. Bei der Auswertung ist der antiemetische Erfolg nach folgenden Kriterien unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Komplette Response: Kein Erbrechen, keine "Rescue-Therapie", und maximale Übelkeit <25mm auf der VAS – Totale Kontrolle: Kein Erbrechen, keine "Rescue-Therapie", und maximale Übelkeit <5mm auf der VAS <p>Die Bewertung von Erbrechen fand für jeden Tag neu statt.</p> <p>Die Lebensqualität wurde im Verlauf der Studie am Tag vor der Chemotherapie, sowie an Tag 4-5 (Studienabschluss) mit Hilfe des EORTC OLO 30 Fragebogen erhoben. Dabei handelt es sich um eine Skala zu Gesamtgesundheitszustand/-lebensqualität QL, die 5 Funktionsskalen körperliche Funktion PF, Rollenfunktion RF, emotionale Funktion EF, kognitive Funktion CF und soziale Funktion SF sowie die 9 Symptomskalen/-items Müdigkeit FA, Übelkeit und Erbrechen NV, Schmerzen PA, Dyspnoe DY, Schlafstörungen SL, Appetitverlust AP, Obstipation CO, Diarrhoe DI und finanzielle Schwierigkeiten FI. Jede Skala reicht von 0 bis 100. Ein hoher Score für eine Funktionsskala entspricht einem hohen Maß an Funktionalität; ein hoher Score für die Skala zu Gesamtgesundheitszustand/-lebensqualität einem hohen Maß an Lebensqualität. Hingegen repräsentiert ein hoher Score für eine Symptomskala ein hohes Maß an Symptomen und Problemen. Für die Änderung der Lebensqualität (Differenz) gegenüber Baseline folgt daraus, dass Verbesserungen für die QL- und die Funktionsskalen durch positive Differenzen und für die Symptomskalen durch negative Differenzen gekennzeichnet sind.</p>
Darstellung der Sicherheit	<p>Die Sicherheitsanalysen bezogen sich auf das 19 Patienten (11 und 8 in Arm A bzw. B) umfassende Safety-Auswertungskollektiv.</p> <p><u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Die AEs wurden mit MedDRA (Version 13.1, deutsch) codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefasst und nach Schweregrad und Kausalität von Metoclopramid und Olanzapin aufgeschlüsselt. Trat bei einem Patienten mehrfach dasselbe AE auf PT-Ebene auf, sollte nur dasjenige mit dem höchsten Schweregrad gezählt werden.</p>
Statistische Methoden:	<p>In der primären Analyse sollten die klinischen Ansprechraten der beiden Gruppen nach 3 Tagen mittels multipler logistischer Regression (adjustiert für die Strata) in einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse miteinander verglichen werden. Zusätzlich war eine Per-</p>

	<p>protocol (PP)-Analyse geplant.</p> <p>Der Vergleich der Verträglichkeit/Sicherheit (binär) und der Responderaten zwischen den Gruppen sollte ebenfalls mittels multipler logistischer Regression (adjustiert für die Strata) durchgeführt werden. Die Veränderung der Lebensqualität während der Studie sollte mittels linearer Regression (adjustiert für die Strata) im Gruppenvergleich analysiert werden. Die patientenbezogenen Risikofaktoren (Alter <35 Jahre, weibliches Geschlecht, Schwangerschaftserbrechen, moderater Alkoholgenuss, vorherige Operation des Verdauungstraktes, Einnahme von Opiaten, ängstliche Persönlichkeit, Angst vor der Therapie, ECOG-Status, vorbestehende Übelkeit) für die Intensität von Übelkeit (VAS) am Tag 3 sollten mittels linearer Regression, Inzidenz von Erbrechen und Ansprechen auf die Studienmedikation nach drei Tagen mittels logistischer Regression analysiert werden. Für den Verlauf der 5-HIES-Konzentration im 24h-Sammelurin war eine deskriptive Analyse geplant.</p> <p>Tatsächlich wurde für die Analyse des primären Zielkriteriums der zweiseitige exakte Fisher-Test angewendet und als Effektmaß die absolute Risikodifferenz mit exaktem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die sekundären Zielkriterien wurden - soweit möglich - deskriptiv ausgewertet.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse (AE) wurden mit dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA® Version 13.1, deutsch) codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefasst. Die AEs wurden deskriptiv ausgewertet nach Häufigkeit, Schweregrad und Kausalität.</p>
<p><u>ZUSAMMENFASSUNG:</u></p> <p>ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:</p> <p><u>Analysen des primären Endpunktes:</u></p> <p>Primärer Endpunkt war das klinische Ansprechen nach drei Tagen (Tab. 6).</p> <p>In der ITT-Analyse zeigten in Arm B (experimentell) alle 8 Patienten klinisches Ansprechen nach drei Tagen, in Arm A (Kontrolle) 6 von 12 Patienten (Tab. 6a). Die absolute Risikodifferenz betrug somit 50% mit einem exakten 95%-Konfidenzintervall von 3.5 bis 84.3% (Tab. 7a). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau ($p=0.042$, exakter, zweiseitiger Fisher-Test, ITT $n=20$).</p> <p>In der zusätzlichen PP-Analyse, für die 10 Patienten im Auswertungskollektiv verblieben waren, verringerte sich der Unterschied zwischen den Gruppen auf 25% mit 95%-Konfidenzintervall von -41.2 bis 80.5% (Tab. 6b, Tab. 7b). Das Konfidenzintervall überdeckte die Null und der p-Wert war mit 0.400 deutlich größer als 0.05 (exakter, zweiseitiger Fisher-Test, PP $n=10$).</p>	

Tabelle 6: Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen**a. ITT n=20, p=0.042, exakter Fisher-Test (2-seitig)**

Arm	Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen					
	Ja		Nein		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Arm B experimentell	8	(100.0)	0		8	(100.0)
Arm A Kontrolle	6	(50.0)	6	(50.0)	12	(100.0)
Total	14	(70.0)	6	(30.0)	20	(100.0)

b. PP n=10, p=0.400, exakter Fisher-Test (2-seitig)

Arm	Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen					
	Ja		Nein		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Arm B experimentell	6	(100.0)	0		6	(100.0)
Arm A Kontrolle	3	(75.0)	1	(25.0)	4	(100.0)
Total	9	(90.0)	1	(10.0)	10	(100.0)

Tabelle 7: Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen: Absolutes Risiko**a. ITT n=20**

Therapiearm	absolutes Risiko	exaktes 95% CI	n Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen	N
Arm B experimentell	1.000	[0.631,1.000]	8	8
Arm A Kontrolle	0.500	[0.211,0.789]	6	12
Differenz Arm B - Arm A	0.500	[0.035,0.843]	.	.

b. PP n=10

Therapiearm	absolutes Risiko	exaktes 95% CI	n Klinisches Ansprechen nach 3 Tagen	N
Arm B experimentell	1.000	[0.541,1.000]	6	6
Arm A Kontrolle	0.750	[0.194,0.994]	3	4
Differenz Arm B - Arm A	0.250	[-0.412,0.805]	.	.

Analysen sekundärer Endpunkte:

Ausgewertete sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit waren komplette und totale Response nach drei Tagen sowie die Änderung der Lebensqualität gegenüber der Baseline. Aufgrund der Datenlage konnten weder der Verlauf der 5-HIES-Konzentration noch die Risikofaktoren für die Intensität von Übelkeit, Inzidenz von Erbrechen und Ansprechen auf die Studienmedikation ausgewertet werden.

Eine komplette Response hatten 6 von 8 Patienten in Arm B (experimentell) und 5 von 12 Patienten in Arm A (Kontrolle), Tab. 8. Die absolute Risikodifferenz war 33.3% mit exaktem 95%-Konfidenzintervall von -13.6 bis 70.9% (Tab. 9).

Tabelle 8: Komplette Response, ITT n=20

Arm	Komplette Response					
	Ja		Nein		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Arm B experimentell	6	(75.0)	2	(25.0)	8	(100.0)
Arm A Kontrolle	5	(41.7)	7	(58.3)	12	(100.0)
Total	11	(55.0)	9	(45.0)	20	(100.0)

Tabelle 9: Komplette Response: Absolutes Risiko, ITT n=20

Therapiearm	absolutes Risiko	exaktes 95% CI	n Komplette Response	N
Arm B experimentell	0.750	[0.349,0.968]	6	8
Arm A Kontrolle	0.417	[0.152,0.723]	5	12
Differenz Arm B - Arm A	0.333	[-0.136,0.709]	.	.

Eine totale Response hatten 5 von 8 Patienten in Arm B (experimentell) und 4 von 12 Patienten in Arm A (Kontrolle), Tab. 10. Die absolute Risikodifferenz lag hier bei 29.2% mit exaktem 95%-Konfidenzintervall von -17.6 bis 67.6% (Tab. 11). Die Konfidenzintervalle für die Response überdeckten in beiden Fällen die Null.

Tabelle 10: Totale Response, ITT n=20

Arm	Totale Response					
	Ja		Nein		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Arm B experimentell	5	(62.5)	3	(37.5)	8	(100.0)
Arm A Kontrolle	4	(33.3)	8	(66.7)	12	(100.0)
Total	9	(45.0)	11	(55.0)	20	(100.0)

Tabelle 11: Response: Absolutes Risiko, ITT n=20

Therapiearm	absolutes Risiko	exaktes 95% CI	n Totale Response	N
Arm B experimentell	0.625	[0.245,0.915]	5	8
Arm A Kontrolle	0.333	[0.099,0.651]	4	12
Differenz Arm B - Arm A	0.292	[-0.176,0.676]	.	.

Die Änderung der Lebensqualität im Gruppenvergleich zeigt Tab. 12. Für die QL- und die Funktionsskalen sowie die meisten Symptomskalen gab es im Mittel kaum Unterschiede zwischen den Gruppen, bemerkenswerterweise auch nicht bei Übelkeit/Erbrechen. Am ehesten fanden sich Unterschiede bei den Skalen zu Appetitverlust und Müdigkeit, die sich in Arm B (experimentell) im Mittel weniger stark verschlechterten als in Arm A (Kontrolle) und bei der Schmerzskala, wo sich die Schmerzen in Arm A (Kontrolle) im Mittel etwas verringerten im Gegensatz zu Arm B (experimentell). Jedoch überdeckten alle Konfidenzintervalle die Null, die für keinen Unterschied zwischen den Gruppen steht.

Tabelle 12: Änderung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), ITT n=20

Änderung gegenüber Baseline	Arm A Kon- trolle		Arm B experi- mentell		Differenz (Arm B - Arm A)	
	N	NMISS	N	NMISS	MW	[95% CI]
Gesamtgesundheitszustand/-lebensqualität	10	2	8	0	0.6	[-7.2, 8.5]
Körperliche Funktion	10	2	8	0	-1.3	[-12.4, 9.7]
Rollenfunktion	10	2	8	0	8.8	[-0.9, 18.4]
Emotionale Funktion	10	2	8	0	-1.9	[-14.0, 10.3]
Kognitive Funktion	10	2	8	0	-5.4	[-12.0, 1.2]
Soziale Funktion	10	2	8	0	3.3	[-4.6, 11.3]
Müdigkeit	10	2	8	0	-11.7	[-28.2, 4.9]
Übelkeit / Erbrechen	10	2	8	0	-2.5	[-22.3, 17.3]
Schmerzen	10	2	8	0	12.1	[-4.3, 28.5]
Dyspnoe	10	2	8	0	3.3	[-4.6, 11.3]
Schlafstörungen	10	2	8	0	-8.3	[-28.9, 12.2]
Appetitverlust	10	2	8	0	-19.2	[-53.7, 15.4]
Obstipation	10	2	8	0	-9.2	[-28.4, 10.1]
Diarrhoe	10	2	8	0	6.7	[-9.2, 22.6]
Finanzielle Schwierigkeiten	10	2	8	0	0	

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

Die Sicherheitsanalysen bezogen sich auf das 19 Patienten (11 und 8 in Arm A bzw. B) umfassende Safety-Auswertungskollektiv.

Analyse der Unerwünschten Ereignisse:

Insgesamt wurden für 3 der 19 Patienten 5 AEs dokumentiert (Tab. 13).

Tabelle 13: AEs, Safety n=19

AEs aufgetreten	Arm A Kon- trolle n=11	Arm B experi- mentell n=8	Total n=19
	N	N	N
Nein	9	7	16
Ja	2	1	3

Im Einzelnen waren dies neutropenische Sepsis mit Schweregrad 5 und Leberabszess mit Schweregrad 2 bei einem Patienten in Arm A (Kontrolle), Neutropenie und Anämie mit Schweregrad 4 bzw. 3 bei einem weiteren Patienten in Arm A sowie ebenfalls Neutropenie mit Schweregrad 4 bei einem Patienten in Arm B (experimentell). Für keines der AEs wurde eine Kausalität der Studienmedikation festgestellt.

Ein Patient in Arm A (Kontrolle) verstarb an einer neutropenen Sepsis drei Tage nach Beendigung der Studienmedikationseinnahme. Weitere Todesfälle oder SAEs wurden nicht berichtet.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Seit den ersten Fallberichten von 2000 steht Olanzapin zunehmend im Fokus antiemetischer Studien bezüglich chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechens. Ziel der vorliegenden Arbeit war der Nachweis der Wirksamkeit von Olanzapin bei CINV, die trotz der 3-fach Prophylaxe aus Granisetron, Dexamethason und Aprepitant auftritt („Breakthrough-CINV“). Die Hypothe-

se war, dass sich durch Olanzapinein höherer therapeutischer Effekt erzielen lässt als mit Metoclopramid.

Tatsächlich ließ sich eine deutliche Überlegenheit von Olanzapin gegenüber Metoclopramid sowohl in primärem Endpunkt als auch in sekundären Endpunkten auf signifikantem Niveau nachweisen. Trotz kleiner Fallzahl von 20 Patienten im ITT-Auswertungskollektiv und vorzeitigem Ende der Studie, konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden: 100% der Patienten (versus 50% im Metoclopramid Arm), die Olanzapin als Rescue-Medikament bei Durchbruchs-CINV erhielten, zeigten ein klinisches Ansprechen nach 3 Tagen. Dabei konnte bei 75% der Patienten eine komplette Response und bei 62,5% der Patienten eine totale Response erreicht werden. Olanzapin erwies sich im Studienzeitraum als sehr gut verträglich. Insbesondere Müdigkeit, Sedierung und Gewichtszunahme traten bei kurzem Behandlungszeitraum von 3 Tagen nicht auf. Grad 3 und 4 Toxizitäten, die in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation standen, traten nicht auf. Dokumentierte Grad 3 und 4 Toxizitäten sind Folgen des malignen Grundleidens bzw. der entsprechenden immunsuppressiven Chemotherapie. Dies trifft auch für die aufgetretene neutropene Sepsis zu, die kausal mit der Chemotherapie zusammenhing.

Bezüglich der Lebensqualität während der Studie ließ sich unerwarteter Weise im Vergleich der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen im Mittel kaum Unterschiede zwischen den Gruppen für die QL- und die Funktionsskalen sowie die meisten Symptomskalen nachweisen. Erwähnenswert ist dennoch ein geringerer Appetitverlust im Olanzapin-Therapie Arm, der die appetitsteigernde Wirkung des Medikamentes bereits widerspiegelt.

Die vorliegenden Studiendaten dieser doppelt verblindeten, randomisierten Studie sind von Bedeutung für den wenig erforschten Bereich der Rescue-Antiemese. Die bisher eingesetzten Antiemetika wie z.B. das Metoclopramid waren in ihrer Potenz als eher unzureichend bei gleichzeitig ungünstigem Risikoprofil einzuschätzen. Die COMFORT-Studie entspricht und ergänzt somit die derzeitige internationale Studienlage (zB. Navari 2013). In den aktuellen Leitlinien wird Olanzapin inzwischen als mögliche Therapieoption für die refraktäre Übelkeit und die Durchbruchsübelkeit („Breakthrough-Emesis“) erwähnt. Mit diesen Daten aus einer zwar kleinen randomisierten Studie erhöht sich somit der „Body of evidence“, sodass möglicherweise bei der nächsten antiemetischen Konsensuskonferenz in Zusammenschau mit weiteren größeren Studien ein hohes Evidenzlevel mit entsprechendem Empfehlungsgrad erwartet werden könnte.

Flussdiagramm: