

Studientitel:

Effentora® für Atemnot (EffenDys) – Fentanylbukkaltablette (FBT) für die Linderung von Atemnotattacken (ED) bei Patienten mit einer Krebserkrankung: eine offene, randomisierte, Morphin-kontrollierte, crossover, Phase II Studie

Prüfsubstanz: Fentanyl-Bukkal-Tablette (FBT; Effentora®)
Eudra-CT Nummer: 2011-005797-32
Register-Nummer: DRKS-ID: DRKS00004353
Kurzbezeichnung: EffenDys

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Finale Version / Datum: 26.10.2015

Sponsor der klinischen Prüfung:

Universität Köln
Albertus-Magnus-Platz
50923 Köln
Sponsorbevollmächtigter:
Prof. Dr. Raymond Voltz (LKP)
Zentrum für Palliativmedizin
Center for Integrated Oncology (CIO)
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln

Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. Raymond Voltz (LKP)
Zentrum für Palliativmedizin
Center for Integrated Oncology (CIO)
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln

Autoren des Abschlussberichtes:

PD Dr. med. Steffen Simon, MSc
Zentrum für Palliativmedizin
Center for Integrated Oncology (CIO)
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln
Tel. : +49-221-478-97645
FAX : +49-221-478-89300

Prof. Dr. Martin Hellmich
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE)
Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln
Tel. : +49 221-478-6501
FAX : +49 221-478-6520

Dr. Rebecca Hein
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE)
Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln
Tel. : +49 221-478- 6513
FAX : +49 221-478-6520

Studienbeginn – Studienabschluss

04.06.2013	erster eingeschlossener Patient
22.10.2014	letzter eingeschlossener Patient
29.10.2014	offizielles Studienende (Last Patient Last Visit)

Unterschriften

Die unterzeichnenden Personen 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.

**Sponsorbevollmächtigter
und Leiter der Klinischen
Prüfung**

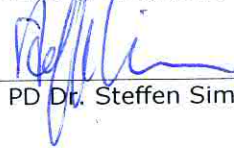


Prof. Dr. Raymond Voltz

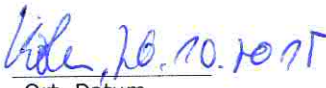


Ort, Datum

**Stellvertretender Leiter der
Klinischen Prüfung**



PD Dr. Steffen Simon



Ort, Datum

Biometriker

Prof. Dr. Martin Hellmich

Ort, Datum

Biometrikerin

Dr. Rebecca Hein

Ort, Datum

Unterschriften

Die unterzeichnenden Personen 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.

Sponsorbevollmächtigter und Leiter der Klinischen Prüfung

Prof. Dr. Raymond Voltz

Ort, Datum

Stellvertretender Leiter der Klinischen Prüfung

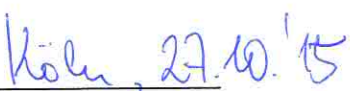
PD Dr. Steffen Simon

Ort, Datum

Biometriker



Prof. Dr. Martin Hellmich

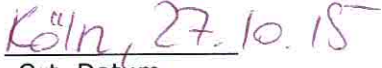


Ort, Datum

Biometrikerin



Dr. Rebecca Hein



Ort, Datum

Titel der Studie	Effentora® für Atemnot (EffenDys) – Fentanylbukkaltablette (FBT) für die Linderung von Atemnotattacken (ED) bei Patienten mit einer Krebserkrankung: eine offene, randomisierte, Morphin-kontrollierte, crossover, Phase-II-Studie
Amendments	Amendment 1, Version V9-02-F, 10.09.2013 Amendment 2, Version V10-01-F, 15.05.2014
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase II, Sicherheits- und exploratorische Wirksamkeitsstudie; multizentrisch, offen, randomisiert, aktiv-kontrolliert, 2x2-crossover-Design
Sponsor / Vertreter	Universität Köln Albertus-Magnus-Platz 50923 Köln Autorisierter Vertreter: Prof. Dr. Raymond Voltz (LKP) Zentrum für Palliativmedizin Center for Integrated Oncology (CIO) Universitätsklinik Köln Kerpener Str. 62 50924 Köln Raymond.Voltz@uk-koeln.de Tel. : +49-221-478-3361 FAX : +49-221-478-89300
Leiter der klinischen Prüfung	Prof. Dr. Raymond Voltz (LKP) Zentrum für Palliativmedizin Center for Integrated Oncology (CIO) Universitätsklinik Köln Kerpener Str. 62 50924 Köln Raymond.Voltz@uk-koeln.de Tel. : +49-221-478-3361 FAX : +49-221-478-89300
Hauptprüfer in verschiedenen Zentren	<u>Köln:</u> PD Dr. med. Steffen Simon, MSc Zentrum für Palliativmedizin Center for Integrated Oncology (CIO) Universitätsklinik Köln Kerpener Str. 62 50924 Köln steffen.simon@uk-koeln.de Tel. : +49-221-478-97645 FAX : +49-221-478-89300 <u>Essen:</u> Kliniken Essen Mitte/Evang. Huyssens Stiftung Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen Frau Dr. med. Marianne Kloke Klinik für Palliativmedizin Henricistr. 42 45136 Essen m.kloke@kliniken-essen-mitte.de Tel. : 0201-174-24351 Fax : 0201 174 24350 <u>Göttingen:</u> Georg-August-Universität Göttingen Universitätsmedizin Göttingen PD Dr. med. Bernd Alt-Epping

	Klinik für Palliativmedizin Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen bernd.alt-epping@med.uni-goettingen.de Tel: 0551-39-10513 Fax: 0551 39 10502
Studienzentren:	1. Zentrum für Palliativmedizin, Universitätsklinik Köln 2. Klinik für Palliativmedizin, Kliniken Essen Mitte/Evang. Huyssens Stiftung 3. Klinik für Palliativmedizin, Universitätsmedizin Göttingen
Veröffentlichung der Studie (Reference)	In Vorbereitung
Studienzeitraum	04.06.2013 Ersteinschluss 22.10.2014 letzter Einschluss 29.10.2014 letzte Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten (offizielles Studienende)
Studienziele	Primäres Studienziel: Die Bestimmung der Zeit bis zum Wirkungseintritt einer relevanten Atemnotlinderung nach Einnahme einer Fentanylbukkaltablette (FBT) im Vergleich zu nicht-retardiertem Morphin (IRM) Sekundäre Studienziele: <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung der Sicherheit von Opioiden bei Patienten mit Atemnot • Die Bestimmung der relativen, klinischen Wirksamkeit von zwei verschiedenen Opioiden (FBT und IRM) zur Linderung der Atemnotintensität • Die Bestimmung der relativen, klinischen Wirksamkeit von zwei verschiedenen Opioiden (FBT und IRM) zur Linderung des unangenehmen Gefühls durch die Atemnot, zur Verbesserung des Umgangs mit Atemnot und der Auswirkungen auf das alltägliche Leben durch die Atemnotattacken • Der Vergleich der Einnahme von Notfallmedikation zwischen zwei verschiedenen Opioiden (FBT und IRM) • Der Vergleich der Zufriedenheit des Patienten und des Prüfers mit der Linderung der Atemnot und der Applikationsform (Einfachheit der Medikamenteneinnahme) und die Bestimmung der Präferenz zwischen zwei verschiedenen Opioiden (FBT und IRM) • Die Untersuchung der Durchführbarkeit des Titrationsprozesses, der Rekrutierung, des Studienablaufs, der Notfallprozesse und der Messinstrumente • Die Beschreibung der Charakteristika von Atemnotattacken und der generellen Atemnot
Primärer Zielparameter	Zeit (in Minuten) bis zum Wirkungseintritt einer relevanten Atemnotlinderung Begründung: Relevantester Parameter bzgl. Wirksamkeit bei Atemnotattacken im Vergleich zwischen FBT und IRM
Sekundäre Zielparameter	Relative Wirksamkeit (relative efficacy): <ul style="list-style-type: none"> • Atemnotintensität • Umgang mit Atemnot, unangenehmes Gefühl durch Atemnot, Auswirkungen auf das alltägliche Leben durch Atemnotattacken • Verwendung von Notfallmedikation • Zufriedenheit und Präferenz des Patienten und des Prü-

	<p>fers mit der Linderung der Atemnot und der Applikationsform (Einfachheit der Medikamenteneinnahme) mit den Studienmedikamenten</p> <p>Durchführbarkeit (feasibility):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführbarkeit der Studienabläufe während der Titrationsphase (TPH) und der Wirksamkeitsphase (EPH) • Durchführbarkeit der Rekrutierung • Durchführbarkeit der Messinstrumente • Durchführbarkeit der Notfallprozesse • Charakteristika der Atemnotattacken und der generellen Atemnot <p>Sicherheit (safety):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorkommen und Art der unerwünschten Ereignisse (AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) • Vigilanz, Atemfrequenz (rr), periphere Sauerstoffsättigung (oxy sat) • Blutdruck (BP), Herzfrequenz (HR), Funktionelle Leistungsfähigkeit (KPS) <p>Begründung:</p> <p>Studienziele dieser Pilotstudie waren neben der Wirksamkeit die Durchführbarkeit des Studiendesigns und Sicherheit der Medikation/Applikation.</p> <p>Bzgl. der Wirksamkeit wurde auf der Basis internationaler Literatur und Empfehlungen neben der Zeit bis zum Wirkungseintritt weitere (sekundäre) Zielparameter gewählt (o.g.), um das komplexe Symptom Atemnot/Atemnotattacke differenziert und umfassend erfassen zu können.</p> <p>Bzgl. der Durchführbarkeit dieser Pilotstudie wurden möglichst alle Prozesse, Abläufe und Instrumente in die Erfassung und kritische Bewertung einbezogen, um ein angemessenes und praktikables Studiendesign für die Hauptstudie (full-powered) entwickeln zu können.</p> <p>Bzgl. der Sicherheit wurden neben den AE/SAEs weitere klinische, o.g. Parameter miterfasst, die den Sicherheitsgrad der Therapie mit Fentanyl bei Atemnot bestimmen lässt.</p>
Studiendesign	<p>Die Studie folgte einem offenen, randomisierten 2x2-Crossover-Design mit einer Titrations- und Wirksamkeitsphase je Wirkstoff (Flussdiagramm s. Anhang 1). Beide Behandlungen (Fentanylbukkaltablette (FBT), nicht-retardiertes Morphin (IRM)) sind aktiv. Eine Zwischenauswertung war nicht vorgesehen und wurde auch nicht durchgeführt.</p> <p>Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungssequenzen erfolgte zufällig gemäß permutierter Blöcke variabler Länge, stratifiziert nach Behandlungszentrum. Den Zentren wurden entsprechende, nummerierte, blickdicht-verschlossene Briefe übergeben. Eine Verblindung der Studienbehandlungen erfolgte nicht.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fentanyl bei Atemnot bzw. Atemnotattacken kann bisher aufgrund mangelnder kontrollierter Studien nicht beurteilt werden. Eine systematische Literaturübersicht identifizierte zwar 13 Studien, davon waren aber nur zwei RCTs, von denen wiederum nur eine erfolgreich rekrutieren konnte. [Simon et al. 2013] Die verbleibende RCT (Pilotstudie, Plazebo-kontrolliert) zeigte einen nicht-signifikanten aber klinisch relevanten Effekt zur Linde-</p>

	<p>rung von belastungsinduzierten Atemnotattacken durch prophylaktisch verabreichtes, vernebeltes Fentanyl bei 12 COPD-Patienten. [Jensen et al. 2012] Parallel zu unserer Studie wurde eine weitere Studie (Pilotstudie, Plazebo-kontrolliert) veröffentlicht, die einen signifikanten Effekt zur Linderung von belastungsinduzierten Atemnotattacken durch prophylaktisch und subkutan appliziertes Fentanyl bei 20 Krebs-Patienten beschrieb. [Hui et al. 2014]</p> <p>Die vorliegende Studie beinhaltet folgende bedeutsame Unterschiede zu den bisherigen Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung an mehreren Studienzentren (anstatt single-center) • Therapie einer aufgetretenen Atemnotattacke (anstatt prophylaktische Gabe vor provozierter Atemnotattacke) • Einschluss aller Formen von Atemnotattacken, d.h. inklusive der unvorhersehbaren Atemnotattacken, sowie durch Auslöser wie Emotionen und Umgebungsfaktoren (anstatt Einschluss nur von belastungsinduzierten Atemnotattacken) • Dosistitration (anstatt einer Fix-Dosis) • Morphintropfen als Vergleichsintervention (anstatt Plazebo)
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>Fentanyl-Bukkal-Tablette (FBT; Effentora®) Dosierung: 100µg - 600 µg (wird bestimmt in der Titrationsphase) Darreichungsform: Bukkale Darreichungsform (Tablette zum Auflösen)</p>
Behandlung/Intervention	<p>10 Tage Screening und Einverständnis: 1 Tag Titrationsphase: 2 x (1 bis 2) Tage (aufgrund des 2x2-Crossover-Designs) Wirksamkeitsphase: 2 x 2 Tage (aufgrund des 2x2-Crossover-Designs) Abschlussvisite: 1 Tag</p>
Vergleichsbedingung/-medikation	<p>Nicht-retardiertes Morphin (IRM; Morphin Merck 2% Tropfen): Dosierung: Beginn mit einem Minimum von 5mg (Wirksame Dosis wird in der Titrationsphase bestimmt) Darreichungsform: Orale Darreichungsform (Tropfen)</p>
Gesamtzahl Patienten	<p>Gemäß Prüfplan sollten 30 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, um erwartete 16 auswertbare Patienten zu erhalten. Trotz Verlängerung der Rekrutierungsphase von 12 auf 20 Monate und Intensivierung der Rekrutierung wurde aufgrund einer schwierigen Rekrutierung die Studie vorzeitig mit der erreichten Zahl von 10 Patienten beendet.</p> <p>Siehe CONSORT-flow-Diagramm im Anhang 2 bzgl.: gescreente Patienten / eingeschlossene Patienten / randomisierte Patienten / Drop-outs</p>
Studienpopulation	<p>Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Krebserkrankung und Atemnotattacken; die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sind unten gegeben.</p> <p>Alle 10 eingeschlossenen Patienten waren auswertbar (eligible), d.h. es lag kein Konflikt zu den Ein- und Ausschlusskriterien vor. Entsprechend gehörten alle 10 Patienten der ITT-Population an. Für die Auswertung wurden zwei Auswertedatensätze (ITT-1 und ITT-2) gebildet, in denen jeweils die 10 Patienten der ITT-Population enthalten sind. Dabei</p>

	<p>wurde folgendermaßen nach der Art der berücksichtigten Atemnotepisoden unterschieden:</p> <p><u>Auswertedatensätze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der primäre Datensatz (ITT-1) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Gültige Atemnotepisoden in den Wirksamkeitsphasen müssen einen Mindestabstand von 4h zu einer vorherigen, behandelten Atemnotepisode haben (FBT: 25 Episoden, IRM: 28 Episoden). • Ergänzend werden alle Atemnotepisoden (ohne 4h-Restriktion) betrachtet (ITT-2; FBT: 26 Episoden, IRM: 35 Episoden). <p>Im Folgenden bezieht sich die Ergebnisdarstellung dieses Berichts, falls nicht anders angezeigt, auf die im primären Datensatz (ITT-1) aufgeführten Resultate (siehe Anhang 3).</p> <p>Bemerkung: Aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n=10, davon n=6 Patienten mit Atemnotepisoden in beiden Wirksamkeitsphasen) wurde vom statistischen Analyseplan (Version 09.12.2014) abgewichen, um auf der Basis der verfügbaren Daten eine sinnvolle Auswertung noch zu ermöglichen.</p> <p>Drei Patienten verstarben aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung während der Studie (ein Patient verstarb nach dem Final Visit; bei zwei Patienten wurde die Studientherapie aufgrund des erwarteten Sterbeprozesses vorzeitig abgebrochen, so dass beide Patienten zwar während der Studie aber nach Therapieabbruch friedlich verstarben). Ein Patient zog sein Einverständnis zurück. Bei einem Patienten wurde die Therapie abgebrochen aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung (s. Anhang 2, CONSORT-flow-Diagramm). Es wurden keine Protokollabweichungen dokumentiert (siehe Anhang 3, Tabellen 11-20, 140 und 141).</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch oder zytologisch gesicherte Krebserkrankung aller Entitäten, welche durch den zuweisenden, behandelnden Arzt oder Prüfarzt als nicht-heilbar bewertet wurde • Stationärer Patient auf einer Palliativstation • Refraktäre Atemnot – (Definition: Ein Patient beklagt Atemnot trotz optimaler Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung (z.B. Lungenkarzinom) oder der Ursache der Atemnot (z.B. Pleuraerguss), bewertet durch den zuweisenden, behandelnden Arzt oder Prüfarzt • Anamnese von wiederkehrenden Atemnotattacken - eine Atemnotattacke ist definiert als die periodisch bzw. stoßweise Zunahme einer Atemnot mit oder ohne einer kontinuierlichen Atemnot • Spitzenintensität der Atemnotepisode von ≥ 3 (NRS, 0-10) • Opioidtoleranz für mindestens einen Tag – Opioidtoleranz ist wie folgt definiert: ein Patient erhält eine Tagesdosis von mindestens 30mg oralem Morphin, 15mg oralem Oxycodon, 4mg oralem Hydromorphon, 12µg/h transdermalem Fentanyl oder schmerzäquivalentem Dosisäquivalent eines anderen Opioids oder einer anderen Applikationsform

	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme einer Opioid-Dauermedikation seit mind. 1 Woche • Keine Veränderung der Dauermedikation (Opioid-Medikation) einen Tag vor Screening • Alter > 18 Jahre • Lebenserwartung von mindestens 4 Wochen bewertet durch den zuweisenden, behandelnden Arzt oder Prüfarzt • Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vor Studienstart (oder spezieller Studienmaßnahmen)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte Atemnot (d.h. eine rasch-verschlechternde Atemnot, die einer notfallmäßigen medikamentösen oder technischen Intervention bedarf) • Unkontrollierter Allgemeinzustand (d. h. eine rasch verschlechternde funktionelle Leistungsfähigkeit) vom behandelnden Arzt oder Prüfer bewertet • Einschätzung des behandelnden therapeutischen Teams, dass der Patient aus irgendeinem Grund (z. B. psychische oder familiäre Faktoren) kein geeigneter Teilnehmer einer klinischen Studie ist • Allergien, Überempfindlichkeiten oder Kontraindikationen gegen jegliche Zutaten in den Studienmedikamenten • Atemdepression oder das Risiko einer Atemdepression (erhöhter Hirndruck oder vermindertes Bewusstsein) • Akutes Abdomen oder Ileus oder ein Zustand, durch den eine Resorption des Medikaments nicht möglich ist • Niereninsuffizienz mit einer errechneten Kreatininclearance (eGFR) unter 25 ml/Minute • Anamnese einer schweren Leberfunktionsstörung definiert als das 3-fache des oberen Normwertes für 2 oder mehr Leberenzyme (Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, Gamma-GT, ALT oder AST) • Opioid-Missbrauch (wie berichtet vom Patienten, zuweisendem Arzt, Prüfarzt) • Verwendung von trans mukosalem Fentanyl während der Studie • Verwendung einer Monoaminoxidase-Hemmers während der letzten 14 Tage • Patienten, die nicht in der Lage sind FBT oder IRM einzunehmen • Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie (AMG) während der Studie und innerhalb der letzten 10 Tage • Schwangere und stillende Frauen • Patienten, die sexuell aktiv sind und keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden verwenden. Die folgenden Methoden mit einem Pearl-Index von weniger als 1% werden als hoch wirksam angesehen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ oralthormonale Empfängnisverhütung (Pille) ◦ Dermalhormonale Kontrazeption ◦ Vaginal hormonale Kontrazeption (NuvaRing®) ◦ Kontrazeptive Pflaster ◦ Langwirkame injizierbare Kontrazeptiva ◦ Implantate, die Progesteron freisetzen (Implanon®) ◦ Eileiterdurchtrennung (Sterilisation der Frau) ◦ Intrauterin Geräte, die Hormone abgeben (hormone spiral) ◦ Doppel-Barriere Methode

	<p>Dies bedeutet, dass die folgenden nicht als sicher angesehen werden: Kondom und Spermizid, einfache Barriere-Methoden (Vaginal -zäpfchen, Kondom, und weibliche Kondome), Kupferspiralen, die Rhythmus-Methode, Basaltemperatur-Methode, und die Rücknahme-Methode (Coitus interruptus).</p> <p>Außer: Weibliche Patienten, die operativ durch Hysterektomie sterilisiert wurden, oder bei denen davon ausgegangen wird, dass sie postmenopausal geeignet sind für diese Studie. Ein Aussetzen der Menstruation von mindestens 12 Monaten wird als Beweis der Postmenopause betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit jeder Art von Abhängigkeit zum Prüfarzt oder Angestellte des Sponsors oder Prüfers • Patienten, die in einer Einrichtung aufgrund einer behördlichen oder gesetzlichen Anordnung leben • Patienten, die nicht in der Lage sind, ihr Einverständnis zu geben
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	<p>Es wurden 10 Patienten eingeschlossen und randomisiert, jeweils 5 wurden den beiden Behandlungssequenzen des 2x2-Crossover-Designs (FBT-IRM, IRM-FBT) zugewiesen. Vier von 10 Patienten waren weiblich, das mittlere Alter lag bei $58,0 \pm 11,3$ (Standardabweichung) Jahren, der mittlere Karnofsky-Index (0-100%) bei $67,0 \pm 10,6$, der mittlere Charlson Comorbidity Index (0-29) bei $6,8 \pm 2,9$ (siehe Anhang 3 (A3), Tabelle 21, S. 104) und die mittlere Anzahl der Atemnotepisoden bei $8,3 \pm 9,2$ (s. A3, Tabelle 22, S. 105).</p>
<u>Darstellung</u> Wirksamkeit	<p><u>Zeit bis zur Besserung der Atemnot (time to onset of meaningful dyspnoea relief):</u></p> <p>Für sechs Patienten (2 Frauen, 4 Männer) konnten Daten zu Atemnotepisoden in beiden Wirksamkeitsperioden erhoben werden. Es ergab sich eine mittlere Differenz (FBT minus IRM) von -14,2 min (95%-Konfidenzintervall (KI) -27,1 bis -1,4 min, p-Wert 0,036, s. A3, Tabelle 31, S. 118), also eine statistisch signifikante Überlegenheit von FBT.</p> <p>Aus den Subgruppenanalysen nach Geschlecht ergeben sich mittlere Differenzen von -4,2 min (95% KI -62,5 bis 54,1, p-Wert 0,529, s. A4, Tabelle 16, S. 77) für Frauen (n=2) bzw. von -19,3 (95% KI -37,7 bis -0,8, p-Wert 0,045, s. A5, Tabelle 20, S. 89) für Männer (n=4).</p> <p>Werden nur die Daten der ersten Wirksamkeitsperiode berücksichtigt, ergibt sich für FBT $11,9 \pm 5,5$ min (n=5) und für IRM $20,9 \pm 20,0$ min (n=4), $p=0,439$ (Welch-modifizierter t-Test, s. A3, Tabelle 33, S. 120f 'test of treatment effect in first period'). Die Hills-Armitage-Methode ergibt eine mittlere Differenz von -12,8 min (95%-KI -35,3 bis 9,7 min, $p=0,138$, s. A3, Tabelle 33, S. 120f, 'test of treatment effect').</p> <p><u>Intensität der Atemnot (dyspnoea intensity):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SDID 60 (Summe der Differenzen der Dyspnoe-Intensitäten für einen Zeitraum von 60 min; standardisierte Fläche unter der Differenzkurve): FBT minus IRM, n=6: 1,2 (95%-KI -0,1 bis 2,4, $p=0,057$, s. A3, Tabelle 49, S. 167; Frauen (n=2): 0,9 95% KI -5,9 bis 7,9, $p=0,343$, s. A4, Tabelle 37, S. 117; Männer (n=4): 1,3 95% KI -0,9 bis 3,6, $p=0,160$, s. A5, Tabelle 41, S. 132); Vorteil FBT • SDID 30 (Summe der Differenzen der Dyspnoe-Intensitäten über 30 min; standardisierte Fläche unter

	<p>der Differenzkurve): FBT minus IRM, n=6: 1,1 (95%-KI 0,2 bis 2,0, p=0,022, s. A3, Tabelle 56, S. 174; Frauen (n=2): 1,2 95% KI -0,8 bis 3,2, p=0,083, s. A4, Tabelle 44, S. 124; Männer (n=4): 1,1 95% KI -0,6 bis 2,8, p=0,137, s. A5, Tabelle 48, S. 139); in Gesamtstichprobe signifikanter Vorteil FBT</p> <ul style="list-style-type: none"> • SDID 15 (Summe der Differenzen der Dyspnoe-Intensitäten über 15 min; standardisierte Fläche unter der Differenzkurve): FBT minus IRM, n=6: 1,0 (95%-KI 0,2 bis 1,8, p=0,021, , s. A3, Tabelle 63, S. 181; Frauen (n=2): 1,1 95% KI -2,6 bis 4,8, p=0,159, s. A4, Tabelle 51, S. 131; Männer (n=4): 1,0 95% KI -0,5 bis 2,4, p=0,134, s. A5, Tabelle 55, S. 146); in Gesamtstichprobe signifikanter Vorteil FBT • DID 30 (Differenz der Dyspnoe-Intensität nach 30 min): FBT minus IRM, n=6: 1,0 (95%-KI -0,7 bis 2,6, p=0,195, s. A3, Tabelle 70, S. 188; Frauen (n=2): 0,8 95% KI -7,1 bis 9,7, p=0,471, s. A4, Tabelle 58, S. 138; Männer (n=4): 1,1 95% KI -2,0 bis 4,2, p=0,354, s. A5, Tabelle 62, S. 153); Vorteil FBT • DID 10 (Differenz der Dyspnoe-Intensität nach 10 min): FBT minus IRM, n=6: 1,1 (95%-KI 0,2 bis 2,0, p=0,029, s. A3, Tabelle 77, S. 195; Frauen (n=2): 1,2 95% KI -0,9 bis 3,4, p=0,086, s. A4, Tabelle 65, S. 145; Männer (n=4): 1,1 95% KI -0,8 bis 2,8, p=0,166, s. A5, Tabelle 69, S. 160); in Gesamtstichprobe signifikanter Vorteil FBT • DID 5 (Differenz der Dyspnoe-Intensität nach 30 min): FBT minus IRM, n=6: 1,1 (95%-KI 0,4 bis 1,8, p=0,012, s. A3, Tabelle 84, S. 202; Frauen (n=2): 1,4 95% KI -1,1 bis 3,9, p=0,090, s. A4, Tabelle 72, S. 152; Männer (n=4): 1,0 95% KI -0,4 bis 2,3, p=0,109, s. A5, Tabelle 76, S. 167); in Gesamtstichprobe signifikanter Vorteil FBT <p>Auswertung der individuellen Abfälle („Steigungen“) der Atemnot-Intensität mittels linearer Regression (je Patient und Phase):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Über 10 min: FBT minus IRM, n=6: -0,09 (95%-KI -0,17 bis -0,01, p=0,036, s. A3, Tabelle 115, S. 269; Frauen (n=2): -0,10 95% KI -0,58 bis 0,37, p=0,217, s. A4, Tabelle 103, S. 198; Männer (n=4): -0,08 95% KI -0,23 bis 0,07, p=0,178, s. A5, Tabelle 107, S. 216), in Gesamtstichprobe signifikanter Vorteil FBT • Über 20 min: FBT minus IRM, n=6: -0,04 (95%-KI -0,10 bis 0,01, p=0,094, s. A3, Tabelle 106, S. 253; Frauen (n=2): -0,05 95% KI -0,17 bis 0,08, p=0,130, s. A4, Tabelle 94, S. 189; Männer (n=4): -0,04 95% KI -0,15 bis 0,06, p=0,289, s. A5, Tabelle 98, S. 206), Vorteil FBT • Über 60 min: FBT minus IRM, n=6: -0,01 (95%-KI -0,05 bis 0,03, p=0,596, s. A3, Tabelle 97, S. 239; Frauen (n=2): 0,01 95% KI -0,41 bis 0,43, p=0,786, s. A4, Tabelle 85, S. 179; Männer (n=4): -0,02 95% KI -0,08 bis 0,04, p=0,363, s. A5, Tabelle 89, S. 196), in Gesamtstichprobe Vorteil FBT <p><u>Umgang mit Atemnot (coping capacity):</u> Mittlerer Ausgangswert $5,7 \pm 2,5$ (n=10, s. A3, Tabelle 116), mittlerer Endwert $6,7 \pm 1,0$ (n=6, s. A3, Tabelle 117, S. 272), Differenz final minus initial: $1,0 \pm 2,8$ (n=6, s. A3, Tabelle 118, S. 273)</p>
--	---

	<p><u>Unangenehmes Gefühl durch Atemnot (unpleasantness):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Max. unangenehmes Gefühl durch Atemnot (gemessen während jeder Episode): FBT minus IRM (mittlerer Wert über alle Episoden in den Wirksamkeitsphasen mit Gabe von FBT bzw. IRM), n=5: 0,1 (95%-KI -2,8 bis 3,0, p=0,895, s. A3, Tabelle 121, S. 275), geringer Vorteil IRM • Mittleres unangenehmes Gefühl durch Atemnot nach Atemnotlinderung (gemessen nach jeder Episode): FBT minus IRM (mittlerer Wert über alle Episoden in den Wirksamkeitsphasen mit Gabe von FBT bzw. IRM), n=4: -1,0 (95%-KI -1,7 bis -0,3, p=0,019, s. A3, Tabelle 125, S. 277), signifikanter Vorteil FBT • Unterschied im unangenehmes Gefühl durch Atemnot nach vs. während der Atemnot-Episode (gemessen je Episode): FBT minus IRM (mittlerer Wert über alle Episoden in den Wirksamkeitsphasen mit Gabe von FBT bzw. IRM), n=4: -2,1 (95%-KI -4,4 bis 0,2, p=0,060, s. A3, Tabelle 129, S. 279), Vorteil FBT <p><u>Auswirkung der Atemnotattacken auf das alltägliche Leben (impact):</u></p> <p>Mittlerer Ausgangswert 7,7±1,8 (n=10, s. A3, Tabelle 131), mittlerer Endwert 6,3±4,2 (n=6, s. A3, Tabelle 132, S. 318), Differenz final minus initial: -2,0±3,6 (n=6, s. A3, Tabelle 133, S. 319)</p> <p><u>Verwendung von Notfallmedikation:</u></p> <p>Für keinen Patienten ist eine Einnahme von Notfallmedikation während einer Atemnotepisode dokumentiert. Mittlere Anzahl an dokumentierter Notfallmedikation in der FBT-Wirksamkeitsphase 5,3±3,5 (n=3, s. A3, Tabelle 136, S. 324), mittlere Anzahl an dokumentierter Notfallmedikation in der IRM-Wirksamkeitsphase 7,7±4,7 (n=7, s. A3, Tabelle 137, S. 325). Mittlere Differenz (FBT minus IRM) eingeschränkt auf Patienten mit Daten zu Atemnotepisoden in beiden Wirksamkeitsperioden (n=6): -2,2 min (95%-KI -4,1 bis -0,2, p-Wert 0,034), signifikanter Vorteil FBT</p> <p><u>Zufriedenheit mit der Atemnotlinderung bei Abschlussvisite:</u> (s. A3, Tabelle 145; S. 343f)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung, Atemnotlinderung durch FBT (n=6): zufrieden 3, sehr zufrieden 3 • Patienteneinschätzung, Atemnotlinderung durch IRM (n=6): etwas unzufrieden 1, zufrieden 4, sehr zufrieden 1 Kein signifikanter Unterschied in der Patientenzufriedenheit, FBT (100% mind. zufrieden), IRM (83% mind. zufrieden) (p=0,250, exakter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). • Arzteinschätzung, Atemnotlinderung durch FBT (n=8): etwas unzufrieden 1, zufrieden 7 • Arzteinschätzung, Atemnotlinderung durch IRM (n=9): zufrieden 8, sehr zufrieden 1 Kein signifikanter Unterschied in der Arztzufriedenheit FBT (88% mind. zufrieden), IRM (100% mind. zufrieden) (p=0,500, exakter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). <p><u>Zufriedenheit mit der Applikationsform bei Abschlussvisite:</u> (s. A3, Tabelle 146, S. 351f)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung, FBT Applikation (n=6): zufrieden 2, sehr zufrieden 4
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung, IRM Applikation (n=6): etwas unzufrieden 1, zufrieden 4, sehr zufrieden 1 Kein signifikanter Unterschied in der Patientenzufriedenheit FBT (100% mind. zufrieden), IRM (83% mind. zufrieden) (p=0,250, exakter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). • Arzteinschätzung, FBT Applikation (n=8): unzufrieden 1, zufrieden 6, sehr zufrieden 1 • Arzteinschätzung, IRM Applikation (n=9): etwas unzufrieden 1, zufrieden 8 Kein signifikanter Unterschied in der Arztzufriedenheit FBT (88% mind. zufrieden), IRM (89% mind. zufrieden) (p=1,000, exakter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). <p><u>Präferenz der Studienmedikation bei Abschlussvisite:</u> (s. A3, Tabelle 147, S. 359f)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung (n=7): FBT 5, IRM 1, keine 1 (kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Präferenz von FBT vs. IRM, p=0,219, exakter McNemar-Test) • Arzteinschätzung (n=8): FBT 3, IRM 3, keine 2 (kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Präferenz von FBT vs. IRM, p=1,000, exakter McNemar-Test) <p><u>Globale Änderung des allgemeinen Gesundheitsstatus bei Abschlussvisite:</u> (s. A3, Tabelle 148, S. 363f)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung (n=6): viel verbessert 1, keine Änderung 2, viel verschlechtert 3 • Arzteinschätzung (n=8): viel verbessert 1, keine Änderung 1, wenig verschlechtert 1, viel verschlechtert 2, sehr viel verschlechtert 3
<p><u>Darstellung der</u></p> <p><u>Durchführbarkeit</u></p>	<p><i>Durchführbarkeit der Studienprozeduren während Titrations- und Wirksamkeitsphase</i></p> <p><u>Drop-outs/Austritt aus der Studie</u></p> <p>5 Patienten mit Drop-out/Austritt während der Studie (davon 4 Patienten während der Titrations- und Wirksamkeitsphase). Gründe: während der Studie verstorben 3 (ein Patient verstarb jedoch erst nach dem Final Visit und damit außerhalb der Titrations- und Wirksamkeitsphase), Therapieabbruch aufgrund Fortschreiten der Grunderkrankung 1, Einverständnis für gesamte Studie entzogen 1, (s. A3, Tabelle 150, 372f)</p> <p><u>Unzureichende Atemnotlinderung in der Titrationsphase nach 600µg FBT</u></p> <p>Für keinen der 7 Patienten mit FBT Titrationsphase ist eine FBT Titrationsphase mit unzureichender Linderung der Atemnot verzeichnet (s. A3, Tabelle 152, S. 377)</p> <p><u>Akzeptabilität der Studienprozeduren in den Wirksamkeitsphasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung, FBT (n=5): eingeschränkt praktikabel 2, praktikabel 1, sehr gut praktikabel 2 (s. A3, Tabelle 153, S. 378) • Patienteneinschätzung, IRM (n=6): eingeschränkt praktikabel 2, praktikabel 3, sehr gut praktikabel 1 (s. A3, Tabelle 153, S. 379) Patienteneinschätzung für FBT vs. IRM: vergleichbar • Arzteinschätzung, FBT (n=8): eingeschränkt praktikabel 3, praktikabel 4, sehr gut praktikabel 1 (s. A3, Tabelle 157, S. 385) • Arzteinschätzung, IRM (n=9): eingeschränkt praktikabel

	<p>5, praktikabel 3, sehr gut praktikabel 1 (s. A3, Tabelle 157, S. 386)</p> <p>Arzteinschätzung für FBT vs. IRM: geringer Vorteil FBT (FBT: 38% (3) vs. 56% (5) eingeschränkt praktikabel)</p> <p><i>Durchführbarkeit der Rekrutierung</i></p> <p><u>Anzahl der Patienten, die gescreent wurden / in Teilnahme eingewilligt haben / randomisiert wurden / die Studie abgeschlossen haben</u></p> <p>Definition „gescreente Patienten“ = alle Patienten, die bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien potentiell geeignet (eligible) sind und zur Studienteilnahme befragt wurden.</p> <p>Gescreente Patienten 25, Patienten mit Einwilligung zur Teilnahme 10, randomisierte Patienten 10, Patienten mit vollständigem Follow-up 6 (s. A3, Tabelle 158, S. 391f).</p> <p>Circa 1.000 Patienten wurden in den drei Studienzentren (Palliativstationen, onkologische Stationen) während der 20monatigen Rekrutierungsphase auf potentielle Eignung (eligibility) geprüft.</p> <p><u>Motivation für Teilnahme der Studienteilnehmer (Mehrfachantwortmöglichkeit)</u></p> <p>Gründe für Teilnahme: Interesse an Forschung 5, Nutzen für die eigene Atemnot 8, Anderen zu einer besseren Therapie verhelfen 6, Vertrauen ins Prüfung-/Studienteam 4, Sonstige 2 (s. A3, Tabelle 159, S. 393f)</p> <p><u>Gründe für die Ablehnung der Studienteilnahme der gescreenten Patienten</u></p> <p>Gründe für Ablehnung der Teilnahme: zu hoher Zeitaufwand/Aufwand 5, Angst vor Nebenwirkungen 1, Angehörige lehnen Teilnahme ab 1, sonstige Gründe 15 (s. A3, Tabelle 160, S. 396f)</p> <p><i>Durchführbarkeit der Outcome-Messungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung, Praktikabilität Instrumente (n=6): nicht praktikabel 1, eingeschränkt praktikabel 1, praktikabel 2, sehr gut praktikabel 2 (s. A3, Tabelle 161, S. 403f) • Arzteinschätzung, Praktikabilität Instrumente (n=10): eingeschränkt praktikabel 1, praktikabel 7, sehr gut praktikabel 2 (s. A3, Tabelle 162, S. 405f) <p><i>Durchführbarkeit der Notfallprozeduren (Notfallmedikation)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienteneinschätzung, Praktikabilität der Einnahme von Notfallmedikation (n=5): praktikabel 4, sehr gut praktikabel 1 (s. A3, Tabelle 163, S. 407f) • Arzteinschätzung, Praktikabilität der Einnahme von Notfallmedikation (n=10): eingeschränkt praktikabel 1, praktikabel 8, sehr gut praktikabel 1 (s. A3, Tabelle 164, S. 409f) <p><i>Charakteristiken von Atemnotepisoden und Atemnot im allgemeinen (retrospektiv, während der 4 Wochen vor Studieneinschluss)</i></p> <p><u>Max. Schwere der Atemnotepisode</u></p> <p>Mittlere max. Schwere der Atemnot (NRS): ausgelöst durch körperliche Aktivität (n=10) 7,5±1,5, Emotionen (n=10) 7,3±2,2, Komorbiditäten (n=4) 7,8±3,3, äußeren Einflüssen (n=5) 6,0±3,5 (s. A3, Tabelle 165, S. 412f)</p>
--	---

	<p><u>Art der Atemnotepisode (Grund)</u> Gründe für Atemnotepisode (n=10): mit Auslöser 5, mit und ohne Auslöser 5 (s. A3, Tabelle 166, S. 415f)</p> <p><u>Zeitpunkt des Auftretens der Atemnotepisode</u> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten der ersten Atemnot (allgemein; n=10) 56,8±149,3 Monate (s. A3, Tabelle 167, S. 418) • Auftreten der ersten Atemnotepisode (n=10) 3,7±3,6 Monate (s. A3, Tabelle 168, S. 419) </p> <p><u>Prävalenz von kontinuierlicher Atemnot</u> Kontinuierliche Atemnot beim Studieneinschluss (n=10): 1 Patient mit kontinuierlicher Atemnot (s. A3, Tabelle 169, S. 420)</p> <p><u>Schwere der Atemnot im allgemeinen (initial)</u> Stärke der Atemnot (NRS; n=10): Durchschnitt in den letzten 24 Stunden 6,0±2,2, im Moment 2,7±2,8, Durchschnitt in den letzten 24 Stunden in Ruhezustand 2,4±2,6 (s. A3, Tabelle 170, S. 421f)</p> <p><i>Charakteristiken von Atemnotepisoden und Atemnot im allgemeinen (retrospektiv für jede Atemnotepisode während der Studie, Beurteilung durch Study Nurse)</i></p> <p><u>Häufigkeit der Atemnotepisoden, Anzahl der Atemnotepisoden in den Wirksamkeitsphasen pro Tag:</u> FBT (n=7) 1,3±0,3, IRM (n=8) 1,4±0,7</p> <p><u>Dauer der Atemnotepisoden in den Wirksamkeitsphasen</u> <ul style="list-style-type: none"> • FBT (n=24): 1-5 min 3 Episoden, 6-10 min 1 Episode, 8-10 min 1 Episode, 11-15 min 1 Episode, 15 min 1 Episode, 16-20 min 1 Episode, 19 min 1 Episode, 20 min 2 Episoden, 20-30 min 1 Episode, 26 min 1 Episode, 30 min 5 Episoden, 40 min 1 Episode, 43 min 1 Episode, 45 min 1 Episode, 46 min 1 Episode, >60 min 1 Episode, 1-2 h 1 Episode • IRM (n=27): 1-5 min 1 Episode, 5,5 min 1 Episode, 6-10 min 3 Episoden, 10 min 1 Episode, 11-15 min 3 Episoden, 15 min 1 Episode, 16-20 min 1 Episode, 20 min 2 Episoden, 21-25 min 1 Episode, 22 min 2 Episoden, 25 min 1 Episode, 26-30 min 1 Episode, 30 min 2 Episoden, 40 min 1 Episode, 45 min 1 Episode, 60 min 1 Episode, >60 min 3 Episoden, 1-2 h 1 Episode <p>Zusammenfassend: Episoden von max. 10 min: FBT 21% (n=5), IRM 22% (n=6); Episoden von max. 30 min: FBT 75% (n=18), IRM 74% (n=20); während für FBT 8% der Episoden (n=2) ohne Atemnotlinderung innerhalb von 60 min dokumentiert sind, trifft dies für IRM für 15% der Episoden (n=4) zu.</p> </p> <p><u>Max. Schwere der Atemnotepisode (NRS) in den Wirksamkeitsphasen</u> FBT (n=5): 7,5±2,2, IRM (n=7): 7,5±1,0</p> <p><u>Zeitpunkte des Auftretens der Atemnotepisoden</u> In den Tabellen 178-187, S. 449-455 (case summaries) sind Daten und Zeitpunkte des Auftretens der Atemnotepisoden in den Wirksamkeitsphasen pro Patient dargestellt.</p> <p><u>Komedikation</u> Zur Anzahl der eingenommenen Komedikation pro Patient s. A3, Tabelle 188 sowie 189-198, S. 457-524 (case summaries).</p>
--	--

<p><u>Darstellung der Sicherheit</u></p>	<p><i>Adverse Events (AE), Serious Adverse Events (SAE)</i> Anmerkung: Alle Studienpatienten waren Palliativpatienten mit einer fortgeschrittenen und nicht-heilbaren Krebserkrankung. Aufgrund dessen wurde für diese Studie der Tod eines Patienten aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung als AE aber nicht als SAE bewertet.</p> <p><u>Inzidenz von AEs und SAEs</u> Es wurden insgesamt 5 AEs bei drei Patienten während der Studie dokumentiert. Ein Patient mit einem AE (Tod aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung), 2 Patienten mit 2 AEs (Koma und Tod aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung bzw. Lungenembolie und Tod aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung; s. A3, Tabellen 199 (S. 526), 201 (S. 528) sowie patientenweise Darstellungen in Tabellen 207-209, S. 534-537) Alle diese drei Patienten verstarben während der Studie aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung. Es trat kein SAE auf (s. Anmerkung oben zur Definition AE/SAE bei Tod).</p> <p><u>Schwere der AEs gemäß CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)</u> Alle dokumentierten AEs, n=5 AEs: CTC Grad 4: 1 AE, CTC Grad 5: 4 AEs (s. A3, Tabelle 203, S. 530)</p> <p><u>Zusammenhang der AEs mit der Studienmedikation beurteilt durch Prüfarzt/Assessment PCI</u> Alle dokumentierten AEs, n=5 AEs: In allen 5 Fällen Zusammenhang mit Studienmedikation unwahrscheinlich („unlikely“) (s. A3, Tabelle 205, S. 532)</p> <p><i>Vigilanz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung in den Wirkungsphasen</i> <u>Vigilanz (Glasgow Coma Scale)</u> Dokumentation durch study nurse: Morgens: FBT (n=6): 15±0,0, IRM (n=10): 14,9±0,3 Nachmittags: FBT (n=7): 15±0,0, IRM (n=10): 15±0,2 Kein Unterschied für FBT vs. IRM</p> <p><u>Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute)</u> Dokumentation durch study nurse: Morgens: FBT (n=6): 16,8±4,7, IRM (n=10): 16,7±3,3 Nachmittags: FBT (n=7): 15,6±3,6, IRM (n=10): 15,8±3,0 Kein Unterschied für FBT vs. IRM</p> <p><u>Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie, %)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation durch study nurse: Morgens: FBT (n=6): 91,5±3,9, IRM (n=10): 92,0±6,4 Nachmittags: FBT (n=7): 91,0±4,2, IRM (n=9): 92,6±2,7 Kein Unterschied für FBT vs. IRM • Dokumentation durch Patienten während der Atemnotepisoden: Vor Einnahme der Studienmedikation: FBT (n=7): 90,9±5,3, IRM (n=8): 89,5±6,9 30 Minuten nach Einnahme der Studienmedikation: FBT </p>
---	---

	<p>(n=7): 91,0±3,8, IRM (n=8): 90,9±4,8 60 Minuten nach Einnahme der Studienmedikation: FBT (n=7): 92,0±3,0, IRM (n=7): 91,8±4,7 Kein Unterschied für FBT vs. IRM</p> <p><u>Blutdruck (mmHg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Studienbeginn: systolischer Blutdruck (s. A3, Tabelle 219, S. 558): FBT-IRM (n=5): 116,0±13,4; IRM-FBT (n=5): 112,0±25,9 diastolischer Blutdruck (s. A3, Tabelle 220, S. 559): FBT-IRM (n=5): 74,0±11,4; IRM-FBT (n=5): 74,0±16,7 Studienabschluss: systolischer Blutdruck (s. A3, Tabelle 219, S. 558): FBT-IRM (n=5): 108,0±20,5; IRM-FBT (n=3): 106,7±15,3 diastolischer Blutdruck (s. A3, Tabelle 220, S. 559): FBT-IRM (n=5): 72,0±13,0; IRM-FBT (n=3): 66,7±11,6 <p><u>Herzfrequenz</u> (s. A3, Tabelle 221, S. 560)</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienbeginn: FBT-IRM (n=4): 100,8±9,0; IRM-FBT (n=5): 83,2±15,9 Studienabschluss: FBT-IRM (n=4): 89,8±1,7; IRM-FBT (n=3): 75,38±20,2 <p><u>Karnofsky Performance Status (KPS Skala)</u> (s. A3, Tabelle 222, S. 561)</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienbeginn: FBT-IRM (n=5): 70,0±7,1; IRM-FBT (n=5): 64,0±13,4 Studienabschluss: FBT-IRM (n=5): 46,0±33,6 IRM-FBT (n=4): 37,5±25,0
Statistische Methoden:	<p>Die erreichte Fallzahl von 10 Patienten liegt unter der geplanten Fallzahl von 30 Patienten. Deshalb wurden überwiegend parametrische Verfahren (bessere Effizienz und Interpretierbarkeit) zur Auswertung der metrischen Zielgrößen verwendet (verbundener <i>t</i>-Test, unverbundener <i>t</i>-Test (Hills-Armitage approach), jeweils zum zweiseitigen Niveau 5%; 95%-Konfidenzintervalle). (Bemerkung: Im Prüfplan wurden im Wesentlichen nicht-parametrische Verfahren spezifiziert. Zudem sollte einseitig zum Niveau 5% getestet werden. Verteilungsunterschiede in ordinalen Merkmalen wurden mittels des exakten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests, in binären Merkmalen mittels des exakten McNemar-Tests geprüft. Die Ergebnisse mehrerer Atemnotepisoden je Patient wurden gemittelt. Episoden-basierte Auswertungen wurden wegen der geringen Fallzahl nicht durchgeführt. (Bemerkung: Die Berechnung robuster Standardfehler erfordert ≥30 Cluster [Held L, Rufibach K, Seifert B. Medizinische Statistik Konzepte, Methoden, Anwendungen. München: Pearson; 2013. 442 S. p.]). Die Darstellung der Ergebnisse ist im Wesentlichen deskriptiv, d.h. metrische Zielgrößen werden durch Anzahl der gültigen Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung und Perzentile (0, 25, 50, 75, 100) charakterisiert, qualitative Zielgrößen durch absolute und relative Häufigkeiten (%). Zur grafischen Veranschaulichung wurden Boxplots, Liniendiagramme und Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Fehlende Werte der Atemnot-Intensität wurden im Verlauf gemäß LOCF (lost observation carried forward) ersetzt; ansonsten wurden keine Werte ersetzt. Die Auswertungen wurden nicht stratifiziert (etwa nach Zentrum). Eine Subgruppenanalyse erfolgte planmäßig nach Geschlecht. Eine Adjustierung für multiple Vergleiche wurde nicht durchgeführt.</p>

ZUSAMMENFASSUNG:

Aufgrund der geringen Fallzahl (n=10 randomisierte Patienten, lediglich zu 6 Patienten liegen Daten zu beiden Behandlungen vor) müssen alle Ergebnisse, sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit mit Vorsicht interpretiert werden. Nur wenige weitere Patienten könnten die Größe und/oder die Richtung der Ergebnisse ändern.

STUDIENPOPULATION:

Die Studienpopulation zeigte bekannte Charakteristika einer Population von stationären Palliativpatienten mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren. Der mittlere Karnofsky-Index von 67% zeigt einen mittleren Funktionsstatus (gewisse Selbstversorgung noch möglich, aber Hilfestellung nötig). Der Charlson Comorbidity Index (CCI) zeigt mit einem score > 6 eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit einer Krankenhaus-Mortalität an (20-32%); dies entspricht dem Patientenkollektiv gut.

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:

Insgesamt zeigt sich für das untersuchte Patientenkollektiv eine Überlegenheit von FBT gegenüber IRM. Bezüglich der primären Zielgröße (Zeit bis zur Atemnotlinderung) betrug der Vorteil von FBT -14,2 min (95%-Konfidenzintervall -27,1 bis -1,4 min, p-Wert 0,036). Diese Überlegenheit wird von den sekundären Endpunkten gestützt. Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht wurde durchgeführt. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl (4 randomisierten Patientinnen, nur bei 2 Patientinnen Daten zu beiden Behandlungen) lassen sich keine verallgemeinerbaren Aussagen ableiten.

ERGEBNISSE FEASIBILITY

Nur 25 Patienten konnten in einer 20monatigen Rekrutierungsphase in drei Studienzentren als potentiell geeignet (eligible) für die EffenDys-Studie ermittelt werden, von denen nur 10 Patienten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben. Zudem zeigte sich eine Drop-out-Rate von fünf von zehn Patienten (einer davon allerdings erst nach dem Final Visit, so dass sechs Patienten mit einem Final Visits ausgewertet werden konnten). Drei von 10 Patienten verstarben aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung während der Studie - dies spiegelt eine schwerkranke Patientenpopulation wider.

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

Die wenigen aufgetretenen AEs (5 AEs bei 3 Patienten) wurden bzgl. des Zusammenhangs mit der Studienbehandlung als unwahrscheinlich ("unlikely") bewertet.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Die EffenDys-Studie ist eine Pilot- und Durchführbarkeitsstudie (eligibility). Ein zentrales Ergebnis dieser Studie ist, dass das vorliegende Studiendesign nicht für eine konfirmatorische Studie (full-powered) geeignet scheint. Aus ca. 1.000 Patienten konnten nur 25 Patienten als „geeignet“ gescreent und zur Studienteilnahme befragt werden, von denen nur 10 Patienten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben. Trotz verlängerter Rekrutierungszeit von 12 auf 20 Monate und einer Intensivierung der Rekrutierungsbemühungen konnte nur eine verringerte Teilnehmerzahl (10 statt 30) rekrutiert werden. Aus Sicht der Patienten und Studienleiter zeigte sich als primärer Grund dafür die Kombination einer zu schwer erkrankten Patientenpopulation (nicht-heilbare Krebserkrankung mit Atemnot) mit einer für den Patienten zu aufwendigen Studienprozedur (Patient musste Medikation und Outcome-Messung in Titrations- und Wirksamkeitsphase selbst durchführen). Die schwerkranke Patientenpopulation zeigt sich auch in der Tatsache, dass drei Patienten während der Studie aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung verstarben und bei einem Patienten die Studientherapie aufgrund des Fortschreitens der zugrundeliegenden Krebserkrankung beendet wurde. Eine konfirmatorische Studie sollte ein alternatives Design wählen, z.B. mit durch körperliche Belastung provozierten Atemnotattacken und einer Übernahme der Medikation und Outcome-Messung durch Studienpersonal. Dieses Vorgehen hat sich in anderen, parallel laufenden Studien bewährt. [Jensen et al. 2012; Kotrach et al. 2015; Hui et al. 2014] Eine derartige Vorgehensweise ermöglicht aber keine Bewertung der Wirksamkeit bei unvorhersehbaren Atemnotattacken. Es kann dann nur ein Rückschluss aus der Wirksamkeit bei vorhersehbaren Atemnotattacken (z.B. durch körperliche Belastung provoziert) abgeleitet werden. Dieses Vorgehen erscheint jedoch klinisch vertretbar. [Simon et al. 2014]

Die Tatsache, dass nur 10 Studienteilnehmer eingeschlossen werden konnten und nur 6 Studienteilnehmer eine Outcome-Messung bei einer Atemnotattacke mit beiden Interventionen (FBT und IRM) durchgeführt haben, schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse zu den Primär- und Sekundärzielen stark ein. Immerhin konnten bei dieser schwerkranken Studienpopulation 10 Patienten eingeschlossen werden, so dass eine erste Abschätzung für dieses besondere Kollektiv vorgenommen werden kann.

Die beschriebenen Hinweise auf eine Überlegenheit von FBT bzgl. der Zeit bis zur spürbaren Linderung der Atemnot (kürzere Zeit besser als längere Zeit) und bzgl. einer Reduktion der Atemnot-Intensität (größere Reduktion besser als geringere Reduktion) steht im Einklang mit den Ergebnissen der wenigen weiteren kontrollierten Pilot-Studien mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv. Diese weiteren Pilot-Studien beschreiben eine Verbesserung der Reduktion der Atemnot-Intensität unter Fentanyl (teils nicht-signifikant, teils signifikant). [Jensen et al. 2012; Hui et al. 2014] Alle Studien waren im Unterschied zu der vorliegenden Studie jedoch Placebo-kontrolliert. Es wurde ein erheblicher Placeboeffekt beschrieben. Diesen Effekt können wir in der vorliegenden Studie mangels Placebo-Kontrolle nicht beurteilen. Drei weitere Studien sind aktuell noch in der Rekrutierungsphase und es liegen noch keine Ergebnisse vor (ClinicalTrials.gov: NCT01832402, NCT01856114, NCT02454751).

Bei sachmäßiger Anwendung scheinen FBT und IRM bei dem Einsatz von Atemnotattacken sicher zu sein. Dies steht im Einklang mit der Beurteilung unterschiedlicher Substanzen aus der Gruppe der Opiode, wie es auch in der in diesem Jahr veröffentlichten S3-Leitlinien Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung beschrieben ist (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/128-001OL.html>).

Die Ergebnisse rechtfertigen die Durchführung einer konfirmatorischen Studie mit einem angepassten Studiendesign, um aussagekräftige Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fentanyl zur Linderung von Atemnotattacken zu erhalten.

Referenzen:

Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. **2014**;47(2):209-17.

Jensen D, Alsuhail A, Viola R, Dudgeon DJ, Webb KA, O'Donnell DE. Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage*. **2012**;43(4):706-19.

Kotrach HG, Bourbeau J, Jensen D. Does nebulized fentanyl relieve dyspnea during exercise in healthy man? *J Appl Physiol* (1985). **2015**;118(11):1406-14.

Simon ST, Koskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. **2013**;46(6):874-86.

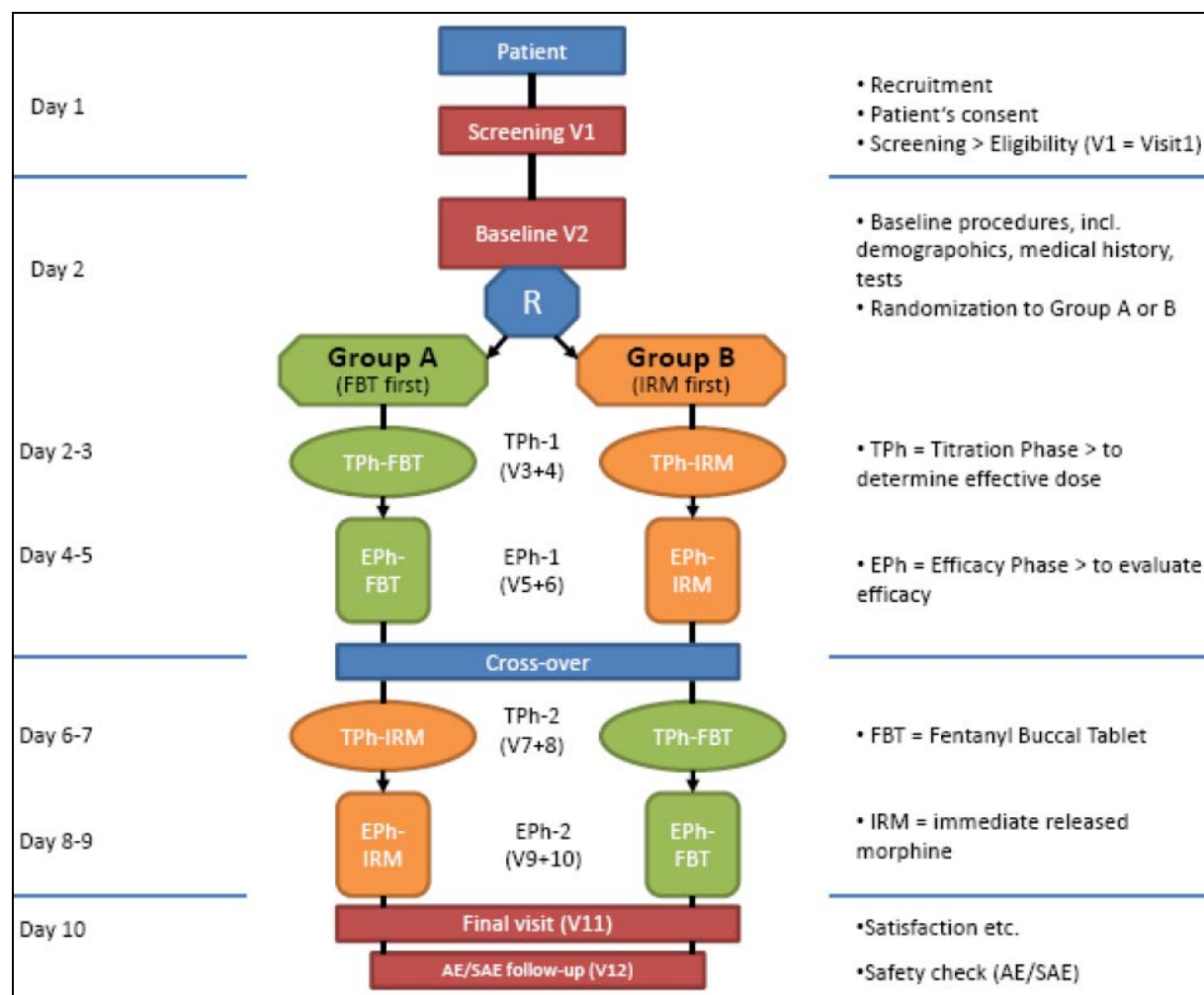
Simon ST, Weingartner V, Higginson IJ, Voltz R, Bausewein C. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: consensus by an international Delphi survey. *J Pain Symptom Manage*. **2014**;47(5):828-38.

Anhänge

1. Übersicht des Studienverlaufs
2. CONSORT-flow-Diagramm
3. A3: Tables, figures, listings – ITT-1 (with time restriction on episodes)
4. A4: Tables, figures, listings – women only, ITT-1 (with time restriction on episodes)
5. A5: Tables, figures, listings – men only, ITT-1 (with time restriction on episodes)
6. A6: Tables, figures, listings – ITT-2 (with time restriction on episodes)
7. A7: Tables, figures, listings – women only, ITT-2 (with time restriction on episodes)
8. A8: Tables, figures, listings – men only, ITT-2 (with time restriction on episodes)

Anhang 1

Übersicht des Studienverlaufs (aus dem Studienprotokoll, Seite 26)



Anhang 2

CONSORT-flow-Diagramm

