

## 1. ZUSAMMENFASSUNG DES PRÜFPLANS

### 1.1. Synopse

**Kurztitel:** Pragmatische klinische Studie zum Nachweis positiver Versorgungseffekte der digitalen Gesundheitsanwendung Eila® als Hilfsmittel zur Behandlung von Nikotinabhängigkeit

#### Rationale

Tabakrauch ist eine der gefährlichsten Substanzen mit psychotropen Inhaltsstoffen. Bei regelmäßiger Inhalation von Tabakrauch werden hohe Mengen kanzerogener, teratogener und atherogener Substanzen aufgenommen, die zu tabakbedingten Erkrankungen wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder malignen Erkrankungen führen. Im Jahr 2018 betragen die direkten Kosten des Tabakkonsums (z. B. Kosten der Behandlung tabakbedingter Krankheiten, Arzneimittelkosten usw.) 30,32 Milliarden Euro, die indirekten Kosten (z. B. aufgrund des Produktivitätsverlusts) 66,92 Milliarden Euro (1). Wenngleich fast alle Raucher über die mittel- und langfristigen Gesundheitsrisiken durch das Rauchen Bescheid wissen, waren mit Stand 2018 insgesamt 26,4 % der Männer und 20,2 % der Frauen in Deutschland Raucher. Etwa die Hälfte der Raucherinnen und Raucher ist körperlich oder psychisch abhängig. Diese Abhängigkeit behindert die Raucherentwöhnung und macht Tabakkonsum zu einem langen, oft sogar lebenslangen, von Rückfällen geprägten Prozess (2). Berichten zufolge sind nur 3–5 % der Versuche, ohne Hilfsmittel mit dem Rauchen aufzuhören, langfristig erfolgreich (3).

Im Gegensatz zu konventionellen Methoden zeichnet sich die auf Mobilgeräte gestützte Medizin und Gesundheitsfürsorge (mHealth) durch Kostengünstigkeit und unmittelbare Verfügbarkeit in jeder Situation aus und unterzieht so die Gesundheitsversorgung weltweit einem grundlegenden Wandel. Vor dem Hintergrund der immer weiter verbreiteten Nutzung von Smartphones auf der ganzen Welt werden derzeit viele Smartphone-Anwendungen entwickelt, die die Raucherentwöhnung unterstützen sollen.

Die in der vorliegenden Studie geprüfte digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) ist ein CE (*Conformité Européenne*)-zertifiziertes Medizinprodukt der Klasse 1 gemäß der Medizinprodukte-richtlinie (MDD). Die Eila®-App (Version 1) zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit durch Tabakrauch wurde von Alex Therapeutics AB, einem schwedischen Hersteller von Medizinprodukte-Software, entwickelt. Sie nutzt evidenzbasierte Verfahren der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) und der Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT). Diese Verfahren haben sich hinsichtlich der Förderung der Raucherentwöhnung bei Patientinnen und Patienten mit Nikotinabhängigkeit als erfolgreich erwiesen (4,5). Eila® kombiniert evidenzbasierte therapeutische Interventionen mit künstlicher Intelligenz (KI), um eine maßgeschneiderte, patientenindividuelle Therapie zu entwickeln. Die Anwendung motiviert

die Nutzerin und den Nutzer zu einem rauchfreien Leben und stellt Instrumente bereit, die Patientinnen und Patienten die Bewältigung emotionaler und situativer Trigger des Nikotinverlangens erleichtern. Die DiGA verfügt über eine integrierte Funktionalität für den Umgang mit Rückfällen: Der Patient erhält automatisch einen neuen, angepassten Therapieplan, der auf dem bisherigen Erfolg basiert.

### **Ziele, Schätzgrößen und Endpunkte**

In der geplanten Studie soll untersucht werden, ob die Verwendung der Eila<sup>®</sup>-App im Vergleich zur Standardbehandlung (ohne Nutzung von Eila<sup>®</sup>) in Hinblick auf die Behandlung des Nikotinabhängigkeitssyndroms (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10) F17.2) positive Versorgungseffekte hat, wie in der Digitale-Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV) definiert.

Um die Überlegenheit der Therapie in Hinblick auf die Senkung der Morbidität zu zeigen, soll als primärer Endpunkt der Studie analysiert werden, ob der Anteil der Abstinenz (Bericht über Nichtrauchen innerhalb der letzten sieben Tage (auch keinen „Zug“)) gemessen an der 7-Tage Punktprevalenz– im Studienarm mit Eila<sup>®</sup> während eines Beobachtungszeitraums von 25 Wochen höher ist als im Studienarm mit der Standardbehandlung (6,7).

Damit die Überlegenheit der Therapie in Hinblick auf die vollständige Remission der durch Rauchen bedingten Nikotinabhängigkeit aufgezeigt werden kann, soll als sekundärer Endpunkt der Studie analysiert werden, ob im Studienarm mit Eila<sup>®</sup> ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten als im Studienarm mit der Standardbehandlung ab dem individuellen Zeitpunkt des Rauchstopps bis Woche 25 am Ende des Beobachtungszeitraums abstinent bleibt. Der Beobachtungszeitraum ist aufgrund der allgemeinen Bedingungen der Studiendurchführung auf 25 Wochen begrenzt. Die Dauer des Studienzeitraums entspricht dem Studienzeitraum bei anderen Interventionen, die bereits erfolgreich das Verfahren des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchlaufen haben (7).

### **Allgemeines Studiendesign**

Die geplante Studie wird nach einem prospektiven, multizentrischen, vergleichenden, randomisierten, einfach verblindeten, pragmatischen klinischen Studiendesign durchgeführt. Dabei werden 2 Behandlungsarme – mit und ohne Nutzung von Eila<sup>®</sup> – parallel miteinander verglichen.

Potentielle Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die mit dem Rauchen aufhören möchten, werden von Pulmologen, Pneumologen, Kardiologen, Angiologen, Psychotherapeuten und Psychiatern, Internisten und Allgemeinärzten und -ärztinnen in Deutschland rekrutiert. Die Prüfenden holen die Einwilligung nach Aufklärung ein und randomisieren die Teilnehmer im Verhältnis 1 : 1 (Nutzer:innen von Eila<sup>®</sup> : Nichtnutzer:innen von Eila<sup>®</sup>). Die Nichtnutzer:innen von Eila<sup>®</sup> erhalten als Vergleichsintervention die Broschüre „Ja, ich

werde rauchfrei!“ der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) als Link zum Download. Diese Broschüre beschreibt in leicht verständlicher Form die einzelnen Schritte von der Vorbereitung des Rauchstopps über die exakte Planung und Gestaltung der ersten rauchfreien Tage bis zu den ersten Wochen ohne Zigarette. Sie stellt daher eine Intervention dar, die über die Standardbehandlung in Deutschland hinausgeht, welche nur aus einer kurzen Beratung durch den Arzt oder die Ärztin besteht. In der Broschüre wird klar aufgezeigt, wie das Verlangen nach Nikotin bezähmt werden kann und welche Möglichkeiten es für die Begrenzung der Gewichtszunahme nach dem Rauchstopp gibt. Die Broschüre nutzt Strategien wie u. a. die Motivationsanalyse, die Vereinbarung eines Startdatums, die Selbstbeobachtung (Rauchentwöhnungskarten), das Rückfallmanagement und Elemente der KVT (8). Die Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen, die als Nichtnutzer:innen von Eila<sup>®</sup> eingeteilt wurden, erhalten nach ihrer Studienabschlussvisite einen personalisierten Zugang zur Eila<sup>®</sup>-App für 25 Wochen, um das Interesse an der Studienteilnahme zu erhöhen.

### **Zahl der Studienteilnehmer**

In Deutschland wird eine Stichprobe von maximal 1000 Teilnehmenden an ca. 30 Studienzentren rekrutiert. (Teilnehmende, die aufgrund einer Begleiterkrankung mit dem Rauchen aufhören müssen und die ihren Willen zum Rauchstopp geäußert haben, werden von Pulmologen oder Allgemeinärzten/-ärztinnen untersucht.) Potenzielle Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden über Zeitungsanzeigen oder Anzeigen in sozialen Medien an die Studienzentren rekrutiert. Zur Beurteilung von Trends für eine überlegene Wirksamkeit der Eila<sup>®</sup> App gegenüber der Vergleichsintervention zu ermöglichen, werden 12 Wochen nach Einschluss des 260. bzw. des 600. Teilnehmers zwei Zwischenanalysen durchgeführt.

### **Interventionsgruppen und Dauer der Intervention**

Während eines Rekrutierungszeitraums von voraussichtlich 14 Monaten nach Einschluss des ersten Teilnehmenden werden Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Rahmen von Routinebesuchen in pneumologischen, kardiologischen, angiologischen, pulmologischen, psychotherapeutischen und psychiatrischen, internistischen und allgemeinärztlichen Praxen in die Studie aufgenommen. Der behandelnde Arzt / die behandelnde Ärztin beurteilt die Eignung und gibt den Teilnehmern Informationen über das Studienverfahren. Außerdem holt der Prüfer/die Prüferin die vom Teilnehmenden persönlich unterschriebene Einwilligungserklärung nach Aufklärung ein und trägt die Ausgangsdaten des Patienten/der Patientin in einen elektronischen Dokumentationsbogen (*electronic Case Report Form*, eCRF) ein. Der Prüfer/die Prüferin randomisiert die Teilnehmenden und weist sie im Verhältnis 1 : 1 entweder dem Behandlungsarm mit der Eila<sup>®</sup>-App zur Behandlung von Nikotinabhängigkeit zu oder dem Kontrollarm, der ausschließlich einen Link zum Download der Broschüre zur Raucherentwöhnung „Ja, ich werde rauchfrei!“ der BZgA als

Standardbehandlung erhält. Um das Interesse an der Studienteilnahme zu erhöhen, wird auch den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern der Kontrollgruppe (Nichtnutzer von Eila<sup>®</sup>) die Eila<sup>®</sup>-App nach deren Abschlussvisite zur Verfügung gestellt.

Für die Teilnehmenden in beiden Behandlungsarmen dokumentiert der Prüfer/die Prüferin im eCRF folgende Ausgangsdaten: soziodemografische Kenngrößen, Rauchverhalten, Motivation zur Raucherentwöhnung sowie durch das Rauchen bedingte und andere Begleiterkrankungen. Außerdem dokumentieren die behandelnden Ärzte und Ärztinnen bei Baseline und beim Beobachtungsbesuch in Woche 25 (Besuch bei Studienende) Daten zu Begleitmedikationen, zum Grad der durch Rauchen bedingten Nikotinabhängigkeit gemäß des *Fagerström Test for Cigarette Dependence* (FTCD<sup>1</sup>), zum Grad der Nikotinentzugssymptome gemäß der *Minnesota Tobacco Withdrawal (MTW) Scale*, zum Konsum anderer Tabakerzeugnisse (einschließlich Cannabis Konsum), zur Anwendung von Raucherentwöhnungstherapien, zum Patientenwohlbefinden gemäß des Weltgesundheitsorganisation *Five-Well-Being Index* (WHO-5), zu Angst- und affektiven Störungen gemäß der Kurzform des Fragebogens zur Patientengesundheit (PHQ-4) sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs) / schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs). UEs/SUEs werden von den behandelnden Ärzten und Ärztinnen beim Beobachtungsbesuch in Woche 25 (d. h. beim Besuch bei Studienende) dokumentiert. Darüber hinaus ermittelt der Prüfer/die Prüferin bei Baseline und beim Beobachtungsbesuch in Woche 25 (Besuch bei Studienende) erhöhte Cotininwerte mithilfe der Schnelltests „nal von minden Drug-Screen<sup>®</sup>“ oder „Abbot SureStep<sup>™</sup>“ und dokumentiert sie (10,11). Der Kohlenmonoxidgehalt wird von dem Prüfer/der Prüferin bei Baseline und beim Beobachtungsbesuch in Woche 25 dokumentiert, sofern dies den Routineverfahren entspricht.

Außerdem werden die Teilnehmenden gebeten, über einen Zeitraum von 25 Wochen wöchentlich Daten zu ihrem Zigarettenkonsum und zur Anwendung von Raucherentwöhnungstherapien in der vergangenen Woche in einem elektronischen Tool für subjektiv dokumentierte Ergebnisse (*electronic Patient Reported Outcome*, ePRO) oder in Einzelfällen in ein papierbasiertes Tagebuch einzutragen, das in beiden Behandlungsarmen zur Verfügung gestellt wird. Die Teilnehmenden im Studienarm mit App werden zusätzlich gebeten, wöchentlich Daten zu ihrer Nutzung der Eila<sup>®</sup>-App in der vergangenen Woche zu dokumentieren. Die Teilnehmenden werden an das ePRO-Tool erinnert, kurz bevor die wöchentliche Eintragung ansteht.

---

<sup>1</sup> Obwohl eingewendet werden könnte, dass sich der FTCD auf „Zigarettenabhängigkeit“ bezieht (wie der Name andeutet), wird dieses Instrument im Kontext dieses Prüfplans dazu genutzt, die „Nikotinabhängigkeit“ zu messen, die einen Hauptfaktor der Zigarettenabhängigkeit darstellt.

Mit Ausnahme der Gewinnung einer Urinprobe für das Cotinin-Screening finden körperliche Untersuchungen oder Probenahmen von Körperflüssigkeiten/-geweben in dieser Studie ausschließlich dann statt, wenn sie auch Bestandteil der routinemäßigen medizinischen Versorgung sind.

### Datenprüfungskomitee oder anderes unabhängiges Kontrollgremium: Nein

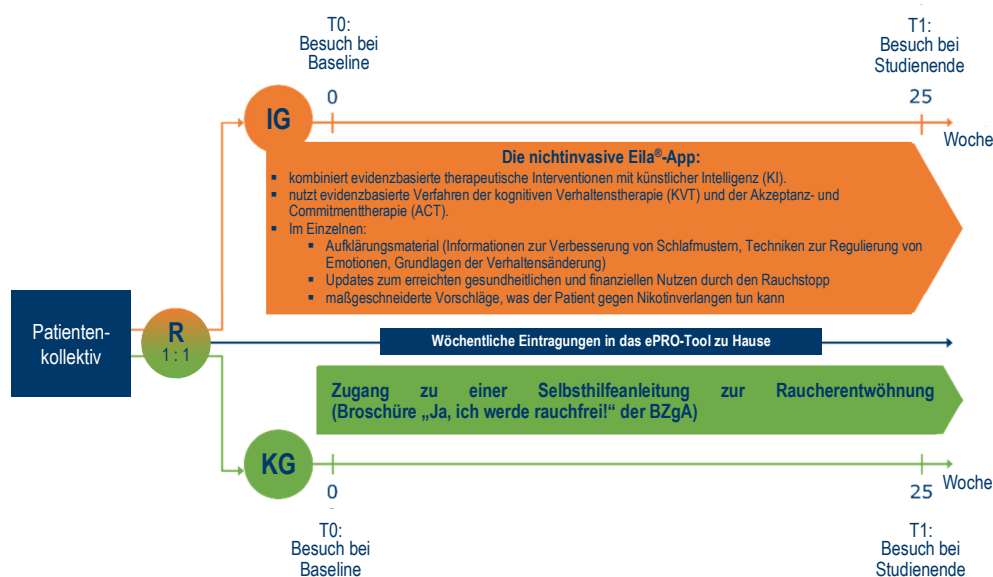
### Statistische Verfahren

Die Analyse ist deskriptiv und konfirmatorisch und erfolgt mithilfe geeigneter statistischer Verfahren.

Die Zahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit fehlenden Werten wird berichtet und in den Analysen mithilfe geeigneter statistischer Verfahren berücksichtigt.

Es werden konditionale logistische Regressionsmodelle, gemischte Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) sowie verallgemeinerte lineare gemischte Modelle (GLMM) sowie proportionale Hazard-Regressionsmodelle nach Cox angewendet.

### 1.2. Schema



IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; R: Randomisierung.

### 1.3. Verfahrensplan

Der tabellarische Verfahrensplan gibt einen Überblick über die im Prüfplan festgelegten Besuche und Verfahren. Im Abschnitt *STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES* (STUDIENVERFAHREN UND UNTERSUCHUNGEN) des Prüfplans finden sich detaillierte Angaben zu den einzelnen Verfahren und Untersuchungen, die für die Einhaltung des Prüfplans erforderlich sind.

Der Prüfer/die Prüferin kann zusätzlich zu den im Verfahrensplan aufgeführten Besuchen weitere (ungeplante) Besuche terminieren, um für den Schutz des Wohlergehens des Teilnehmenden erforderliche Evaluierungen oder Untersuchungen durchzuführen.

**Tabelle 1 Verfahrensplan**

<b>Besuchsbezeichnung</b> Die in dieser Tabelle verwendeten Abkürzungen sind in Anhang 5 zu finden.	<b>Baseline-Besuch im Studienzentrum (Woche 1)</b>	<b>Wöchentliche Eintragungen in das ePRO-Tool zu Hause über 25 Wochen</b>	<b>Besuch bei Studienende im Studienzentrum (Woche 25 <sup>1</sup>)</b>	<b>Vorzeitiger Abbruch / vorzeitige Herausnahme</b>
<b>Besuchs-Zeitfenster</b>				
Eignung	X			
Einwilligung nach Aufklärung	X			
Soziodemografische Kenngrößen	X			
Raucherjahre	X		X	
Andere Raucher im selben Haushalt	X		X	
Durchschnittliche Anzahl von Zigaretten pro Woche	X	X	X	
Frühere Versuche, mit dem Rauchen aufzuhören	X			
Zeitpunkt der Beendigung			X <sup>2</sup>	
Motivation, das Rauchen aufzugeben	X		X <sup>3</sup>	
Zigarettenabhängigkeit (FTCD)	X	X (alle 4 Wochen)	X	
Nikotinentzugssymptome ( <i>MTW Scale</i> )	X		X	
Fragebogen zur Lebensqualität (WHO-5)	X		X	
Fragebogen zur Patientengesundheit – Kurzform (PHQ 4)	X		X	

<b>Besuchsbezeichnung</b> Die in dieser Tabelle verwendeten Abkürzungen sind in Anhang 5 zu finden.	<b>Baseline-Besuch im Studienzentrum (Woche 1)</b>	<b>Wöchentliche Eintragungen in das ePRO-Tool zu Hause über 25 Wochen</b>	<b>Besuch bei Studienende im Studienzentrum (Woche 25<sup>1</sup>)</b>	<b>Vorzeitiger Abbruch / vorzeitige Herausnahme</b>
<b>Besuchs-Zeitfenster</b>				
Konsum anderer Tabakerzeugnisse <sup>4</sup> (einschließlich Cannabis Konsum)*	X	X	X	
Anwendung von Raucherentwöhnungstherapien <sup>5</sup>	X	X	X	
Cotininwert („nal von minden Drug-Screen <sup>®</sup> -Test ODER „Abbott SureStep <sup>™</sup> -Test))	X		X	
Kohlenmonoxidgehalt	X (sofern Routineverfahren)		X (sofern Routineverfahren)	
Begleitmedikation	X		X	
Durch das Rauchen bedingte und andere Begleiterkrankungen	X		X	
Nutzung der App in der vorangegangenen Woche (nur Interventionsgruppe mit App)	n.z.	X	X	
Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs, SUEs)	n.z.		X <sup>6</sup>	

<sup>1</sup>Um für möglichst viele Patienten Studienendbesuche einrichten zu können, wird festgelegt, dass die Studienendbesuche regelmäßig in Woche 25 stattfinden und in besonderen Fällen wie Urlaub oder Krankheit auch bis zur Woche 27 stattfinden können. Der Grund für eine verspätete Visite muss von dem Prüfer/der Prüferin dokumentiert werden.

<sup>2</sup>Wird nur bewertet, wenn der Abbruch während der Studie erreicht wurde.

<sup>3</sup> Wird nur bewertet, wenn der Abbruch während der Studie erreicht wurde.

<sup>4</sup>Zum Beispiel Kautabak, Shisha (Wasserpfeife).

<sup>5</sup>Nikotinersatztherapie (z. B. Pflaster, Kaugummi, Nasenspray), Bupropion, Vareniclin, E-Zigarette (mit oder ohne Nikotin), Beratung, Gruppen- oder Verhaltenstherapie, Apps zur Raucherentwöhnung, Websites oder Anleitungen, Hypnotherapie, Akupunktur, alternative Medizin (2,12).

<sup>6</sup>Die Meldung von SUEs und SAEs erfolgt gemäß den standardisierten Arbeitsverfahren (SOPs) von Pfizer. (S)AEs werden von dem Prüfarzt/der Prüffärztin während der Studie (bei unvorhergesehener Meldung durch die Teilnehmenden) und bei der Visite am Ende der Studie dokumentiert. Der Zusammenhang der (S)AEs mit der Eila®-App wird zunächst von dem Prüfarzt/der Prüffärztin beurteilt. Wenn der Prüfer/die Prüferin einen Zusammenhang mit der Eila® App feststellt, werden diese an Pfizer weitergeleitet (siehe Abschnitt 8.3.9.2). Ein Clinical Research Associate (CRA) wird nach Beendigung der Studie zusätzlich den Zusammenhang anhand der eCRF-Aufzeichnungen bewerten.