

KLINISCHER STUDIENBERICHT

Abschlussbericht: CCB-CRC-07-02, Version 2013-10-02

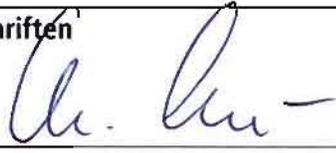
Datum des Berichtes	02. Oktober 2013
Prüfmedikation	Ivabradine, Metoprolol, Placebo Hintergrundmedikation: Reboxetin
Indikation	Gesunde männliche Probanden
Entwicklungsphase	Investigator-initiierte Phase II-Studie
Sponsor	Charité - Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, D-10117 Berlin, Germany
Protokoll Nummer	CCB-CRC-07-02
EudraCT Nummer	2007-006438-33
Vorlagenummer BfArM	4034100
Amendments	Nachmeldung Prüfzentrum Hannover, Eingangsbestätigung BfArM vom 30. November 2009 Prüfplan Version 2.2, genehmigt durch BfArM am 09. Dezember 2009
Titel	Einfluss selektiver I(f)-Blockade auf Orthostase-Toleranz und Sympathikusaktivität bei Gesunden
Leiterin der Klinischen Prüfung	Dr. med. Heidrun Mehling Experimental Clinical Research Center (ECRC) Universitätsmedizin Charité, Campus Buch Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin
Design	Bizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie unterteilt in zwei Teilstudien. <u>Teilstudie 1 ‚Orthostase-Toleranz‘</u> Dreiarmiges Crossover Design mit randomisierter Reihenfolge von Ivabradin, Metoprolol und Placebo. Hintergrundmedikation mit Reboxetin in allen drei Studienarmen. <u>Teilstudie 2 ‚Sympathikus‘</u> Zweiarmiges Crossover Design mit randomisierter Reihenfolge von Ivabradin und Placebo.
Datum der Initiierung	04. Dezember 2008 (Datum der Einverständniserklärung des ersten Probanden)
Datum Studienende	20. Juli 2011 (letzte Visite des letzten Probanden)

Die Studienunterlagen werden im ECRC der Universitätsmedizin Charité, Berlin archiviert werden.

Änderungen in dieser Version (ersetzt vorherige Version vom 29.01.2013) aufgrund des BfArM-Mängelschreibens vom 13.09.2013:

1. Ergänzung der Ergebnisse zur Teilstudie 2 (Sympathikus)

Unterschriften



PD Dr. Christoph Schroeder (Autor dieses Berichtes)

02. Oktober 2013

Datum

Dr. Heidrun Mehling (Leiterin der Klinischen Prüfung)

Datum

SYNOPSIS entsprechend Annex I (ICH E3)

Name of Sponsor/Company: Charité - Universitätsmedizin Berlin	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier		<i>(For national authority use only)</i>
Name of finished product: Procoralan® (Zul.-Nr.: EU/1/05/316/008 – 014), Beloc ZoK® (48563.02.00), Edronax® (41344.01.00), P-Tabletten Lichtenstein® (6927122.00.00)	Volume:		
Name of active ingredient(s): Ivabradin, Metoprolol, Reboxetin	Page:		
Title of study:	Einfluss selektiver I(f)-Blockade auf Orthostase-Toleranz und Sympathikusaktivität bei Gesunden		
Investigators:	Prof. Dr. Jens Jordan PD Dr. Jens Tank PD Dr. Karsten Heusser Dr. Christoph Schroeder Dr. Stefan Engeli Petra Budziarek Marcus May		
Publication(s) (reference):	in Vorbereitung		
Studied period (years): 2008-2011	Date of first enrolment: 04. Dezember 2008	Phase of development: Investigator-initiierte Phase II-Studie	Date last pat. completed: 20. Juli 2011
Objectives:	<p><u>Teilstudie 1, Orthostase-Toleranz':</u> Diese Teilstudie dient der Überprüfung folgender Hypothesen: (1) Selektive I(f)-Blockade verringert den Anstieg der Herzfrequenz während der Kipptischuntersuchung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. (2) Während der Kipptischuntersuchung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung, ist die orthostatische Toleranz (gemessen in Minuten bis zur Präsynkope) unter selektiver I(f)-Blockade höher als unter Betablockade.</p> <p><u>Teilstudie 2, Sympathikus':</u> Diese Teilstudie dient der Überprüfung folgender Hypothesen: (1) Die Ruheherzfrequenz im Liegen bei gegebenem Blutdruck wird durch I(f)-Blockade gesenkt. (2) I(f)-Blockade reduziert die Salven-Frequenz vasokonstriktorischer Sympathikusaktivität (Bursts/min). (3) I(f)-Blockade bewirkt einen Anstieg der totalen vasokonstriktorischen Sympathikusaktivität (Area/min).</p>		

Name of Sponsor/Company: Charité - Universitätsmedizin Berlin	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier	<i>(For national authority use only)</i>
Name of finished product: Procoralan® (Zul.-Nr.: EU/1/05/316/008 – 014), Beloc ZoK® (48563.02.00), Edronax® (41344.01.00), P-Tabletten Lichtenstein® (6927122.00.00)	Volume:	
Name of active ingredient(s): Ivabradin, Metoprolol, Reboxetin	Page:	
Methodology:	Die Studie ist in 2 Teile gegliedert, um verschiedene Aspekte der Herzfrequenz-Senkung durch I(f)-Blockade untersuchen zu können. Die Teilstudie ‚Orthostase-Toleranz‘ bewertet in erster Linie den klinischen Erfolg bei pharmakologisch hervorgerufener orthostatischer Tachykardie (artifiziellem Posturalen Orthostatischem Tachykardiesyndrom, POTS). Die Teilstudie ‚Sympathikus‘ zielt vorrangig auf die zugrunde liegenden physiologischen Regulationsmechanismen. <u>Design der Teilstudie 1,Orthostase-Toleranz‘</u> Die Untersuchungen zur Orthostase-Toleranz erfolgen doppelblind mit randomisierter Reihenfolge von Placebo, Betablocker bzw. I(f)-Blocker in einem dreiarmligen Crossover Design (s. Tab. 7, S. 20). Die Einnahmezeitpunkte sind der Vorabend und Morgen der jeweiligen Untersuchung. Die Wash-out Periode zwischen den Versuchstagen beträgt mindestens 2 Wochen. <u>Design der Teilstudie 2,Sympathikus‘</u> Diese Teilstudie erfolgt doppelblind mit randomisierter Reihenfolge von I(f)-Blocker bzw. Placebo im zweiarmigen Cross-over Design. Die Einnahmezeitpunkte sind der Vorabend und Morgen der jeweiligen Untersuchung. Die Wash-out Phase zwischen den Versuchstagen beträgt mindestens 3 Wochen.	
Number of patients: (planned and analysed)	<u>Teilstudie 1</u> geplant: 20, gescreent: 63, randomisiert: 24, drop-outs: 5. analysiert: 19 <u>Teilstudie 2</u> geplant: 20, gescreent: 26, randomisiert: 23, drop-outs: 2, analysiert: 21	
Diagnosis and main criteria for inclusion:	Männliches Geschlecht Alter: 18-40 Jahre Body mass index: 18-30 kg/m ² Arterieller Blutdruck <=160/100 mm Hg	
Test product, dose and mode of administration, batch number:	<u>Teilstudie 1</u> Ivabradin (Procoralan®) 2x7.5mg p.o., Metoprolol (Beloc ZoK®) 2x95mg p.o., Placebo (P-Tabletten Lichtenstein®) p.o. Hintergrundmedikation: Reboxetin (Edronax®)2x 8mg p.o. <u>Teilstudie 2</u> Ivabradin (Procoralan®) 2x7.5mg p.o., Placebo (P-Tabletten Lichtenstein®) p.o.	
Duration of treatment:	2 Tage (Vorabend und Morgen des jeweiligen Studientages)	

Name of Sponsor/Company: Charité - Universitätsmedizin Berlin	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier	<i>(For national authority use only)</i>	
Name of finished product: Procoralan® (Zul.-Nr.: EU/1/05/316/008 – 014), Beloc ZoK® (48563.02.00), Edronax® (41344.01.00), P-Tabletten Lichtenstein® (6927122.00.00)			Volume:
Name of active ingredient(s): Ivabradin, Metoprolol, Reboxetin			Page:
Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:	Placebo (P-Tabletten Lichtenstein®) p.o.		

Criteria for evaluation:	
Efficacy:	<p>Primärer Zielparameter der Teilstudie 1 ist die Änderung der Herzfrequenz im Stehen nach 20 min passiver Orthostase. Für die Teilstudie 2 bildet die Herzrate bei gegebenem Blutdruck den primären Zielparameter.</p> <p>Sekundäre Zielparameter der Teilstudie 1 sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Dauer der passiven orthostatischen Belastung bis zum Auftreten einer Präsynkope • die minimale Herzfrequenz im Rahmen einer Präsynkope • der minimale Blutdruck im Rahmen einer Präsynkope • die Hämodynamik (Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, peripherer Widerstand) auf dem Kipptisch. <p>Sekundäre Zielparameter der Teilstudie ‚Sympathikus‘ sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Hämodynamik (Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, peripherer Widerstand) • und Sympathikusaktivität in Ruhe und deren Änderung bei den Kreislauftests • die kardiale und sympathische Baroreflex-Sensitivität • die Sensitivität des Blutdruckes auf die vasoaktiven Substanzen Natriumnitroprussid und Phenylephrin • die Konzentrationen bzw. Aktivitäten der Kreislaufhormone.
Safety:	Auftreten von unerwünschten Ereignissen
Statistical methods:	Die statistischen Auswertungen erfolgen erst, wenn die geplante Anzahl an Probanden die Studie absolviert hat. Zwischenauswertungen sind nicht vorgesehen. Es handelt sich um eine explorative Untersuchung, weshalb auf eine α -Adjustierung bei den multiplen Tests verzichtet wird. Behandlungseffekte werden mit geeigneten Tests für gepaarte Daten untersucht. Auf Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern bzw. deren Änderungen wird mittels Korrelationsanalyse getestet. Ein $p < 0.05$ wird als statistisch signifikant angesehen.

SUMMARY - CONCLUSIONS

EFFICACY RESULTS:

Teilstudie 1

Primärer Zielparameter: Unter Placebo betrug der Anstieg der Herzfrequenz nach 20 min passiver Orthostase 53 ± 4 Schläge/min. Ivabradin verminderte diesen Anstieg signifikant um 12.2 ± 4.3 Schläge/min ($p=0.006$), allerdings geringer als Metoprolol (-21.2 ± 4.4 Schläge/min, $p<0.0001$).

Sekundäre Zielparameter: Unabhängig vom Behandlungsarm endete die Kipptischuntersuchung erwartungsgemäß bei der Mehrheit der Probanden mit einer (Prä-) Synkope. Die orthostatische Toleranz (gemessen als die Dauer der orthostatischen Belastung bis zum Auftreten einer (Prä-) Synkope wurde durch Ivabradin nicht signifikant verändert (Ivabradin: 33.5 ± 2.2 min, Metoprolol: 32.7 ± 2.6 min, Placebo: 34.1 ± 2.0 min). Auch der Blutdruck während der letzten 10 sec der Kipptischuntersuchung war in allen drei Behandlungsgruppen gleich (Ivabradin: $91 \pm 5/70 \pm 4$ mmHg, Metoprolol: $97 \pm 4/75 \pm 4$ mmHg, Placebo: $100 \pm 6/75 \pm 4$ mmHg). Dagegen war die Herzfrequenz unmittelbar vor Abbruch der Kipptischuntersuchung sowohl unter Ivabradin (128 ± 6 Schläge/min), als auch unter Metoprolol (113 ± 5 Schläge/min) im Vergleich zu Placebo (143 ± 6 Schläge/min) signifikant vermindert ($p<0.05$ für Ivabradin, $p<0.001$ für Metoprolol).

Zu Beginn der Kipptischuntersuchung fiel der systolische Blutdruck in allen Behandlungsgruppen leicht ab, während der diastolische Blutdruck stabil blieb (keine signifikanten Unterschiede). Verglichen mit Placebo (-51 ± 2 %) war der Abfall des kardialen Schlagvolumens während der Kipptischuntersuchung nur unter Metoprolol (-44 ± 2 %, $p<0.01$) aber nicht unter Ivabradin (-46 ± 2 %, nicht signifikant) vermindert. Die Abnahme des Herzzeitvolumens (Placebo: -18 ± 2 %, Ivabradin: -17 ± 2 %, Metoprolol: -18 ± 2 %) bzw. der Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes (Placebo: 14 ± 5 %, Ivabradin: 15 ± 3 %, Metoprolol: 16 ± 5 %) war in allen Behandlungsgruppen identisch. Das kardiale Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen bei einer gegebenen Herzfrequenz waren jedoch unter Metoprolol geringer als unter Ivabradin oder Placebo.

Teilstudie 2

Primärer Zielparameter: Die Ruheherzfrequenz im Liegen bei gegebenem Blutdruck wird durch I(f)-Blockade von 65.9 ± 8.1 auf 58.4 ± 6.2 gesenkt ($p < 0.001$). Bezieht man die Herzfrequenz nicht auf den Blutdruck, ergibt sich ebenfalls eine signifikante Senkung von 61.9 ± 7.0 auf 58.1 ± 6.5 ($p=0.012$).

Sekundäre Zielparameter: Der systolische (123 ± 8 bzw. 122 ± 8 mmHg, $p=0.649$) und diastolische Blutdruck (68.5 ± 5.3 bzw. 69.1 ± 5.4 mmHg, $p=0.582$) wurden durch I(f)-Blockade nicht verändert. Die Pulsamplitude (systolischer – diastolischer Druck) blieb ebenso unbeeinflusst (54.4 ± 7.3 bzw. 53.0 ± 7.0 mmHg, $p=0.318$). Der bei reduzierter Herzfrequenz erwartete Anstieg des Schlagvolumens war nicht zu beobachten (118 ± 23 und 118 ± 18 ml, $p=0.899$). Das Herzzeitvolumen zeigte eine tendenzielle Reduktion um 7.6% von 7.74 ± 1.60 auf 7.19 ± 1.15 l/min ($p=0.071$) während der periphere Widerstand tendenziell um 5.6% von 956 ± 185 auf 1010 ± 160 dyn*s/cm⁵ ($p=0.088$) zunahm.

Entgegen unserer Erwartung wurde die Salven-Frequenz der vasokonstriktorischen Sympathikusaktivität zu den Gefäßen des Skelettmuskels durch I(f)-Blockade nicht reduziert. Sie betrug unter Placebo 28.4 ± 7.9 und unter I(f)-Blockade 26.2 ± 6.7 Bursts/min ($p=0.221$). Ebenso unerwartet gab es keinen Anstieg der totalen vasokonstriktorischen Sympathikusaktivität. Unter Placebo wurden 1.14 ± 0.45 und unter I(f)-Blockade 1.26 ± 0.76 Flächeneinheiten (Area/min) ermittelt ($p=0.892$). Auch bezogen auf die Herzfrequenz (Burstinzidenz) waren die sympathischen Nervenaktivitäten nicht verschieden (46.0 ± 11.3 bzw. 45.3 ± 12.1 Bursts/100 Herzschläge, $p=0.575$). Die kardiale Baroreflex-Sensitivität wurde nicht beeinflusst (16.85 ± 8.38 bzw. 14.85 ± 6.46 ms/mmHg, $p=0.151$).

Die Konzentrationen der Katecholamine im Plasma wurden durch die Einnahme des I(f)-Blockers nicht verändert (Noradrenalin: 1040 ± 500 bzw. 910 ± 210 pM, $p=0.654$; Adrenalin: 135 ± 84 bzw. 132 ± 64 pM, $p=0.553$; Dopamin: 69 ± 25 bzw. 70 ± 14 pM, $p=0.520$).

SAFETY RESULTS:

Teilstudie 1

Tabelle 1 zeigt alle unerwünschten Ereignisse, die während dieser Studie dokumentiert wurden. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die meisten nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden als in Zusammenhang mit einer der Prüfmedikationen stehend beurteilt. Statistisch signifikante Unterschiede in den drei Behandlungsarmen bestanden jedoch nicht. Aufgrund der Ähnlichkeit der erfassten unerwünschten Reaktionen mit dem Nebenwirkungsspektrum von Reboxetin und dem Umstand, dass Reboxetin als Hintergrundmedikation an allen drei Versuchstagen der Teilstudie 1 verabreicht wurde, ist zu vermuten, dass die Mehrzahl der unerwünschten Reaktionen auf die Gabe von Reboxetin zurückzuführen ist.

Teilstudie 2

In Teilstudie 2 traten nur zwei unerwünschte Ereignisse auf (siehe Tabelle 2), die beide seitens des Prüfarztes nicht im kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen wurden. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Teilstudie 2 auf.

CONCLUSION:

Die Ergebnisse der Teilstudie 1 deuten darauf hin, dass Ivabradin den Herzfrequenzanstieg unter orthostatischer Belastung vermindert ohne das kardiale Schlagvolumen zu beeinflussen. Ivabradin hatte keinen Einfluss auf die orthostatische Toleranz.

Die Ergebnisse der Teilstudie 2 legen nahe, dass Ivabradin außer der Herzfrequenzsenkung keine klinisch bedeutsamen Änderungen in hämodynamischen Parametern bewirkt. Ebenso bleiben die erhobenen sympathischen Parameter unbeeinflusst. Die statistische Tendenz zu einem verminderten Herzminutenvolumen könnte wie folgt erklärbar sein: Die Messmethode mittels Fremdgas-Rückatmung erfordert eine forcierte und vertiefte Atmung. Das ist verbunden mit einem Anstieg der Herzfrequenz und deshalb wahrscheinlich auch mit einem Anstieg des Herzminutenvolumens. Wenn unter der I(f)-Blockade der Herzfrequenzanstieg gedämpft ist, könnte auch der hypothetische Anstieg des Herzminutenvolumens (durch die Messung) gedämpft sein und so im Vergleich zur Messung unter Placebo geringer ausfallen. Um diese Frage zu klären, könnte man in künftigen Studien prüfen, ob der Anstieg des Herzminutenvolumens unter körperlicher Belastung durch Ivabradin abgeschwächt ist.

Neue sicherheitsrelevante Informationen über die verwendeten Prüfmedikationen ergeben sich aus den Ergebnissen dieser Studie nicht.

Date of the report: 02. Oktober 2013

Tabelle 1. Unerwünschte Ereignisse in Teilstudie 1

Parameter	Reboxetin +			Total	Chi2
	Ivabradin	Metoprolol	Placebo		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0	0	0	0	n/a
Unerwünschte Ereignisse	42	39	29	110	.595
davon mit vermutetem kausalem Zusammenhang zur Prüfmedikation	41	38	29	108	.640
davon ohne vermutetem kausalem Zusammenhang zur Prüfmedikation	1	1	0	2	n/a
Häufigste Unerwünschte Reaktionen (MedDRA preferred term in Klammern)					
Schlafstörungen (insomnia)	13	13	10	36	.593
Vermehrtes Schwitzen (hyperhidrosis)	5	5	6	16	.929
Überempfindlichkeit der Haut (hyperaesthesia)	3	2	2	7	.853
Kältegefühl (feeling cold)	4	3	0	7	.127
Mundtrockenheit (dry mouth)	3	2	2	7	.853
Gefühlsstörungen (dysaesthesia)	2	2	1	5	.806
Unruhe (restlessness)	1	2	2	5	.806
Andere	10	9	6	25	.442

Tabelle 2. Unerwünschte Ereignisse in Teilstudie 2 (MedDRA preferred term in Klammern)

Unerwünschtes Ereignis	Anzahl	Behandlungsarm	Kausalzusammenhang
Schlafstörung (insomnia)	1	Ivabradin	unwahrscheinlich
Vermehrtes Schwitzen (hyperhidrosis)	1	Placebo	unwahrscheinlich
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	0	n/a	n/a