

# KLINISCHER STUDIENBERICHT

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

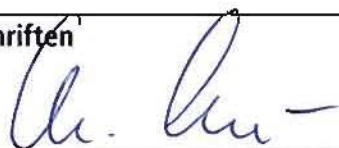
<b>Datum des Berichtes</b>	02. Oktober 2013
<b>Prüfmedikation</b>	Ivabradine, Metoprolol, Placebo Hintergrundmedikation: Reboxetin
<b>Indikation</b>	Gesunde männliche Probanden
<b>Entwicklungsphase</b>	Investigator-initiierte Phase II-Studie
<b>Sponsor</b>	Charité - Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz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

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Charité - Universitätsmedizin Berlin	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>  <b>Volume:</b>  <b>Page:</b>		<i>(For national authority use only)</i>		
<b>Name of finished product:</b> Procoralan® (Zul.-Nr.: EU/1/05/316/008 – 014), Beloc ZoK® (48563.02.00), Edronax® (41344.01.00), P-Tabletten Lichtenstein® (6927122.00.00)					
<b>Name of active ingredient(s):</b> Ivabradin, Metoprolol, Reboxetin					
<b>Title of study:</b>	Einfluss selektiver I(f)-Blockade auf Orthostase-Toleranz und Sympathikusaktivität bei Gesunden				
<b>Investigators:</b>	Prof. Dr. Jens Jordan PD Dr. Jens Tank PD Dr. Karsten Heusser Dr. Christoph Schroeder Dr. Stefan Engeli Petra Budziarek Marcus May				
<b>Publication(s) (reference):</b>	in Vorbereitung				
<b>Studied period (years):</b> 2008-2011	<b>Date of first enrolment:</b> 04. Dezember 2008 <b>Date last pat. completed:</b> 20. Juli 2011	<b>Phase of development:</b> Investigator-initiierte Phase II-Studie			
<b>Objectives:</b>	Teilstudie 1, Orthostase-Toleranz': 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.  Teilstudie 2, 'Sympathikus': 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).				

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Charité - Universitätsmedizin Berlin	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<i>(For national authority use only)</i>
<b>Name of finished product:</b> Procoralan® (Zul.-Nr.: EU/1/05/316/008 – 014), Beloc ZoK® (48563.02.00), Edronax® (41344.01.00), P-Tabletten Lichtenstein® (6927122.00.00)	<b>Volume:</b>	
<b>Name of active ingredient(s):</b> Ivabradin, Metoprolol, Reboxetin	<b>Page:</b>	
<b>Methodology:</b>	<p>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.</p> <p><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.</p> <p><u>Design der Teilstudie 2,Sympathikus‘</u>  Diese Teilstudie erfolgt doppelblind mit randomisierter Reihenfolge von I(f)-Blocker bzw. Placebo im zweiarmligen Cross-over Design. Die Einnahmezeitpunkte sind der Vorabend und Morgen der jeweiligen Untersuchung. Die Wash-out Phase zwischen den Versuchstagen beträgt mindestens 3 Wochen.</p>	
<b>Number of patients: (planned and analysed)</b>	<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	
<b>Diagnosis and main criteria for inclusion:</b>	Männliches Geschlecht Alter: 18-40 Jahre Body mass index: 18-30 kg/m <sup>2</sup> Arterieller Blutdruck <=160/100 mm Hg	
<b>Test product, dose and mode of administration, batch number:</b>	<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.	
<b>Duration of treatment:</b>	2 Tage (Vorabend und Morgen des jeweiligen Studientages)	

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

<b>Criteria for evaluation:</b> <b>Efficacy:</b>	<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"> <li>• die Dauer der passiven orthostatischen Belastung bis zum Auftreten einer Präsynkope</li> <li>• die minimale Herzfrequenz im Rahmen einer Präsynkope</li> <li>• der minimale Blutdruck im Rahmen einer Präsynkope</li> <li>• die Hämodynamik (Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, peripherer Widerstand) auf dem Kipptisch.</li> </ul> <p>Sekundäre Zielparameter der Teilstudie ‚Sympathikus‘ sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Hämodynamik (Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, peripherer Widerstand)</li> <li>• und Sympathikusaktivität in Ruhe und deren Änderung bei den Kreislauftests</li> <li>• die kardiale und sympathische Baroreflex-Sensitivität</li> <li>• die Sensitivität des Blutdruckes auf die vasoaktiven Substanzen Natriumnitroprussid und Phenylephrin</li> <li>• die Konzentrationen bzw. Aktivitäten der Kreislaufhormone.</li> </ul>
<b>Safety:</b>	Auftreten von unerwünschten Ereignissen
<b>Statistical methods:</b>	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 $\alpha$ -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  $53 \pm 4$  Schläge/min. Ivabradin verminderte diesen Anstieg signifikant um  $12.2 \pm 4.3$  Schläge/min ( $p = .006$ ), allerdings geringer als Metoprolol ( $-21.2 \pm 4.4$  Schläge/min,  $p < .0001$ ).

**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:  $33.5 \pm 2.2$  min, Metoprolol:  $32.7 \pm 2.6$  min, Placebo:  $34.1 \pm 2.0$  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 ( $128 \pm 6$  Schläge/min), als auch unter Metoprolol ( $113 \pm 5$  Schläge/min) im Vergleich zu Placebo ( $143 \pm 6$  Schläge/min) signifikant vermindert ( $p < .05$  für Ivabradin,  $p < .001$  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 ( $-51 \pm 2$  %) war der Abfall des kardialen Schlagvolumens während der Kipptischuntersuchung nur unter Metoprolol ( $-44 \pm 2$  %,  $p < .01$ ) aber nicht unter Ivabradin ( $-46 \pm 2$  %, nicht signifikant) vermindert. Die Abnahme des Herzzeitvolumens (Placebo:  $-18 \pm 2$  %, Ivabradin:  $-17 \pm 2$  %, Metoprolol:  $-18 \pm 2$  %) bzw. der Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes (Placebo:  $14 \pm 5$  %, Ivabradin:  $15 \pm 3$  %, Metoprolol:  $16 \pm 5$  %) 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  $65.9 \pm 8.1$  auf  $58.4 \pm 6.2$  gesenkt ( $p < 0.001$ ). Bezieht man die Herzfrequenz nicht auf den Blutdruck, ergibt sich ebenfalls eine signifikante Senkung von  $61.9 \pm 7.0$  auf  $58.1 \pm 6.5$  ( $p = 0.012$ ).

**Sekundäre Zielparameter:** Der systolische ( $123 \pm 8$  bzw.  $122 \pm 8$  mmHg,  $p = 0.649$ ) und diastolische Blutdruck ( $68.5 \pm 5.3$  bzw.  $69.1 \pm 5.4$  mmHg,  $p = 0.582$ ) wurden durch I(f)-Blockade nicht verändert. Die Pulsamplitude (systolischer – diastolischer Druck) blieb ebenso unbeeinflusst ( $54.4 \pm 7.3$  bzw.  $53.0 \pm 7.0$  mmHg,  $p = 0.318$ ). Der bei reduzierter Herzfrequenz erwartete Anstieg des Schlagvolumens war nicht zu beobachten ( $118 \pm 23$  und  $118 \pm 18$  ml,  $p = 0.899$ ). Das Herzzeitvolumen zeigte eine tendenzielle Reduktion um 7.6% von  $7.74 \pm 1.60$  auf  $7.19 \pm 1.15$  l/min ( $p = 0.071$ ) während der periphere Widerstand tendenziell um 5.6% von  $956 \pm 185$  auf  $1010 \pm 160$  dyn\*s/cm<sup>5</sup> ( $p = 0.088$ ) zunahm.

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

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