

Kardiale Ereignisse nach Erstgabe von Fingolimod: Eine detaillierte Langzeit-EKG-Analyse.

P029

Volker Limmroth¹, Wilhelm Haverkamp², Ralf Dechend², Susanne Hoyer³, Michael Lang⁴, Bert Wagner⁵, Stephan Richter⁵, Tjalf Ziemssen⁶

¹Neurologische Klinik, Kliniken der Stadt Köln; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg; ⁴NTD Study Group, Neurologische Praxis, Ulm; ⁵Neuro-MVZ Stuttgart, Stuttgart; ⁶Neurologische Klinik, Universität Dresden, Dresden.

SCHLUSSFOGERUNGEN

- 98,9 % der Patienten konnten spätestens 8 Stunden nach der Erstgabe von Fingolimod (Gilenya®) entlassen werden.
- 99,2 % der Patienten hatten keine Bradykardie (< 45 bpm) nach der Erstgabe von Fingolimod.
- 100 % der Patienten hatten kein verlängertes QTcF-Intervall (≥ 500 msec).
- 98,4 % der Patienten hatten keinen AV-Block II° Typ Mobitz I oder höhergradig nach der Erstgabe von Fingolimod.
- Diese klinische Phase-IV-Studie bestätigt bei ungefähr 4.000 RRMS-Patienten das gute kardiale Sicherheitsprofil von Fingolimod.

EINLEITUNG UND METHODEN

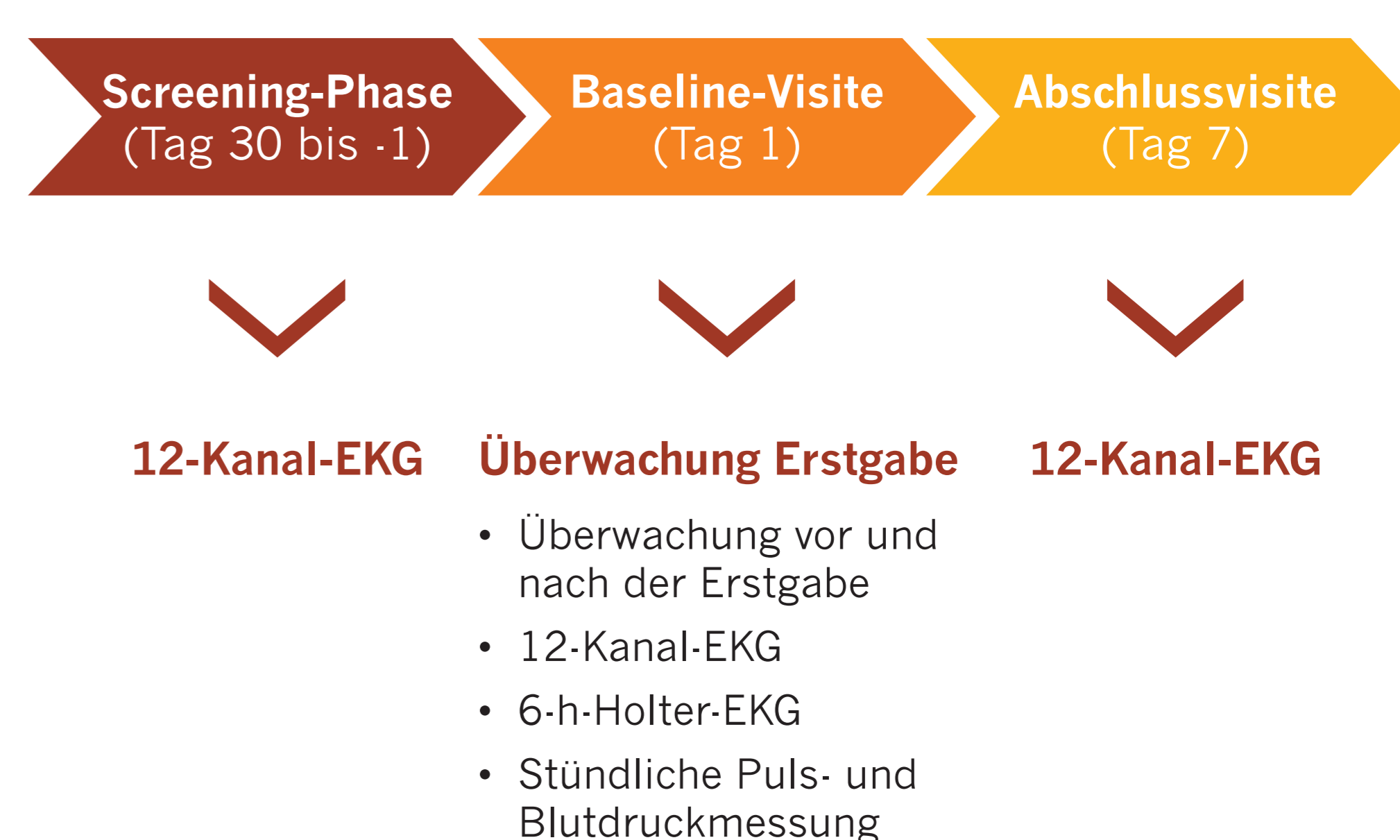
Kontext

- Das einmal täglich einzunehmende Fingolimod (Gilenya®, Novartis Pharma AG) ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1PR)-Modulator zur Behandlung der hochaktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS).¹ Mehr als 125.000 Patienten wurden sowohl in klinischen Studien als auch im Post-Marketing-Setting behandelt. Die gesamte Erfahrung mit der Substanz beträgt mehr als 240.000 Patientenjahre.²
- Bei Erstgabe aktiviert Fingolimod den S1P-Rezeptor auf der Oberfläche von kardialen Myozyten, was zu einer vorübergehenden Abnahme der Pulsrate und in seltenen Fällen zu atrioventrikulären Verzögerungen in der Reizweiterleitung führt.³⁻⁵
- Die START-Studie (STudy to vAlidate telemetric ECG systems for first dose administration of Fingolimod) ermöglicht eine genauere Beschreibung des kardialen Sicherheitsprofils nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod bei RRMS-Patienten.

Methoden

- Die START-Studie ist eine prospektive, 1-wöchige, multizentrische, Open-label-Studie. Eingeschlossen werden bis zu 7.000 RRMS-Patienten, die den Kriterien der EU-Zulassung von Fingolimod entsprechen, in über 250 Zentren in Deutschland.
- Die Studie umfasst eine Screening-Phase, eine Baseline-Visite, während der die erste Einnahme von Fingolimod erfolgt, sowie eine Abschlussvisite nach einer Woche (Abb. 1).
- Die erhobenen Daten werden zentral durch Kardiologen auf verschiedenartige Überleitungsstörungen und kardiale unerwünschte Ereignisse ausgewertet.

Abbildung 1 | Studiendesign



ERGEBNISSE

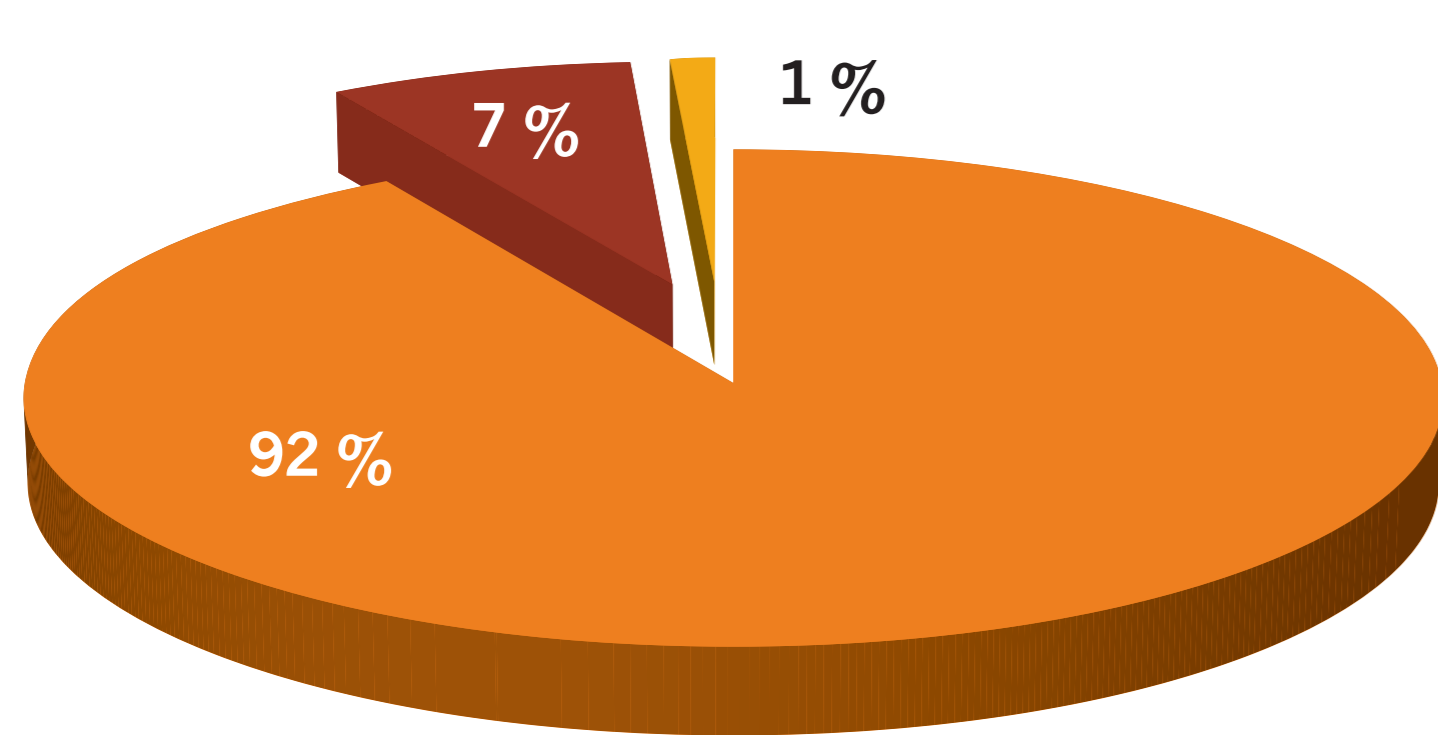
- In dieser Interims-Analyse der START-Studie wurden die Daten von 3.951 Patienten ausgewertet.

Tabelle 1 | Demografische Daten und Baseline-Charakteristika

	Fingolimod 0,5 mg (N = 3.951)
Altersgruppen (Jahre), n (%)	
18 – 30	880 (22,3 %)
> 30 – 40	1.223 (30,9 %)
> 40 – 55	1.622 (41,1 %)
> 55 – 65	208 (5,2 %)
> 65	18 (0,5 %)
Geschlecht	
Weiblich, n (%)	2.779 (70,3 %)
Dauer des MS seit ersten Symptomen in Jahre, MW ± SD	10,0 ± 7,6
Anzahl von Schüben im vorherigen Jahr, MW ± SD	1,6 ± 1,2
EDSS, MW ± SD	2,8 ± 1,6
DMT-Vorbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate, n (%)	
Nein	827 (20,9 %)
Ja	3.125 (79,1 %)
Begleitmedikationen, die bekanntermaßen, das QT-Intervall verlängern, n (%)	
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	399 (10,1 %)
Trizyklische Antidepressiva (TCA)	92 (2,3 %)
Amantadin	42 (1,1 %)
Fampyra	299 (7,6 %)

Tabelle 2 und Abbildung 2 | Beobachtungsdauer nach Erstgabe von Fingolimod

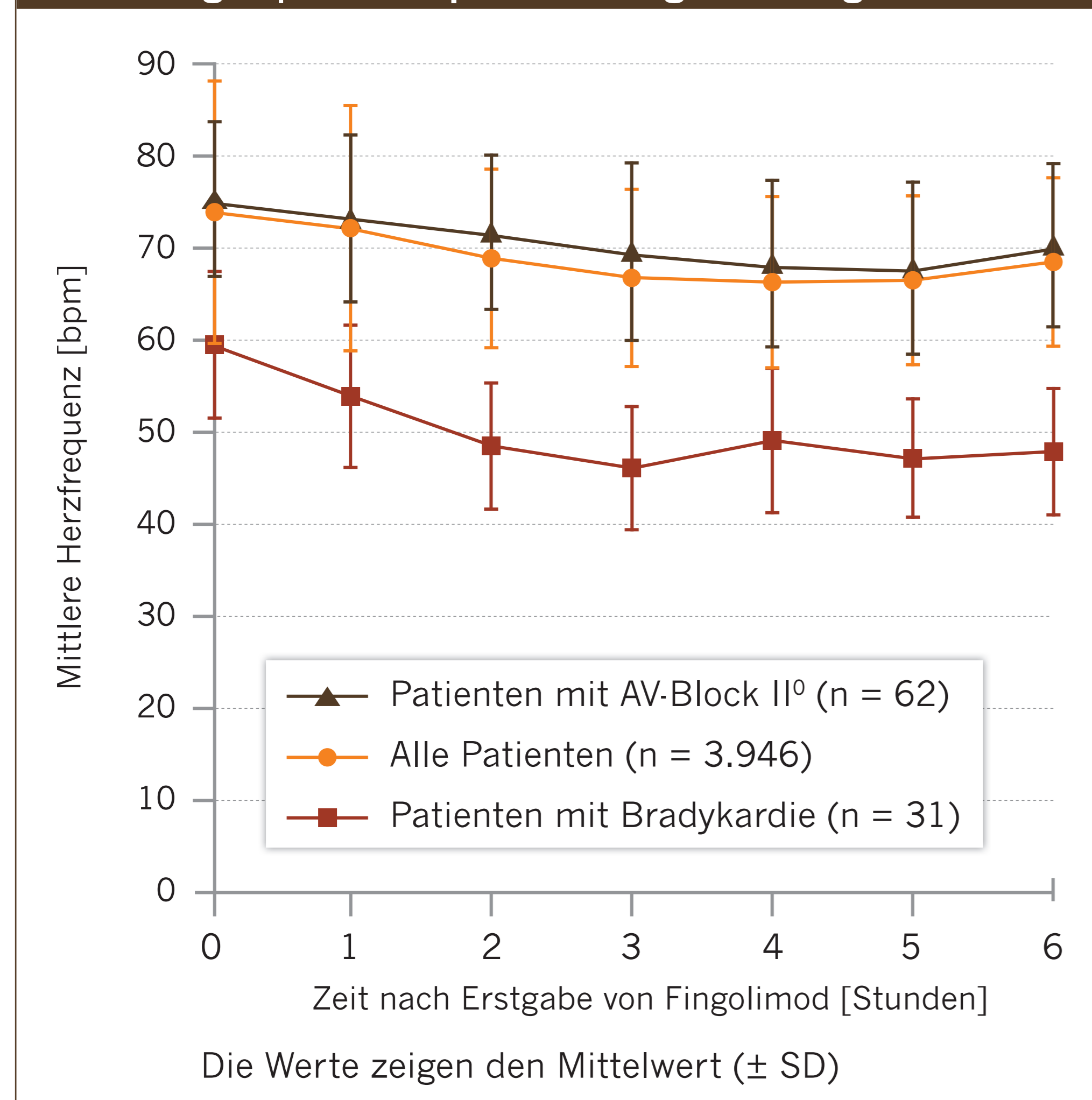
Normale Beobachtung: 6 h, n (%)	3.618 (91,5 %)
Verlängerte Beobachtung: 6 h + 2 h, n (%)	291 (7,4 %)
Beobachtung über Nacht, n (%)	42 (1,1 %)



- 98,9 % der Patienten konnten nach maximal 8 Stunden nach Erstgabe von Fingolimod (Gilenya®) entlassen werden.

Herzfrequenz

Abbildung 3 | Herzfrequenz am Tag der Erstgabe

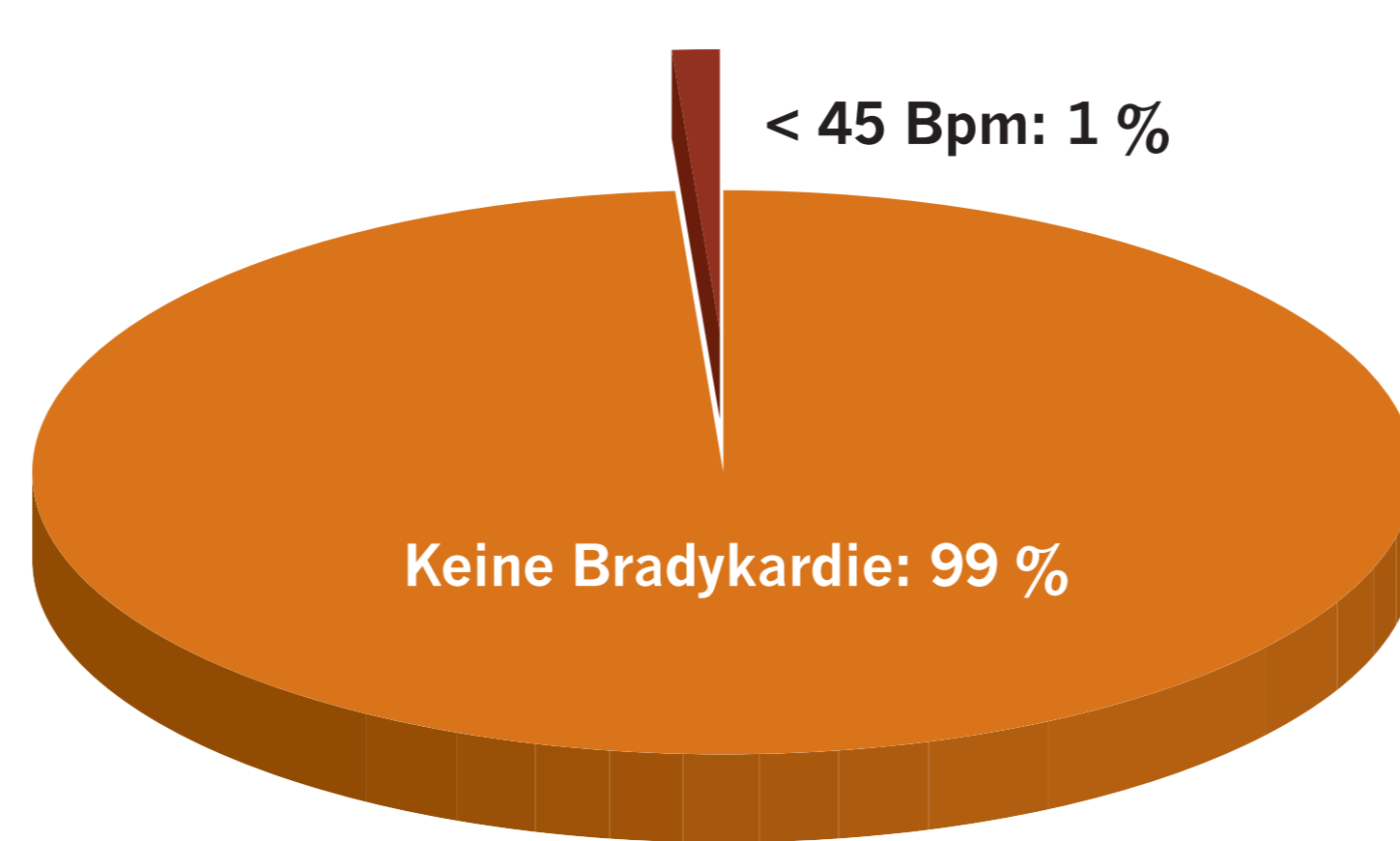


- Die maximale Abnahme der Herzfrequenz betrug durchschnittlich **11,8 (± 8,5)** Schläge pro Minute [bpm]. (Abb. 3, alle Patienten)

- Die niedrigste Herzfrequenz wurde im Durchschnitt nach **4,0 (± 1,3)** Stunden erreicht. (Abb. 3, alle Patienten)
- Innerhalb von 6 Stunden war die Herzfrequenz bereits auf **93,5 % (± 11,9 %)** des Ausgangswertes zurückgekehrt. (Abb. 3, alle Patienten)

Tabelle 3 und Abbildung 4 | Bradykardie nach Behandlungsbeginn

n = 3.951	Nach Behandlungsbeginn (V2), n (%)
Keine Bradykardie	3.920 (99,3 %)
< 45 Bpm zu irgendeiner Zeit während der 6 h Beobachtung	21 (0,5 %)
< 45 Bpm nach 6 h	5 (0,1 %)
< 45 Bpm zu irgendeiner Zeit während und nach der 6 h Beobachtung	5 (0,1 %)



- 99,3 % der Patienten hatten keine Bradykardie (Tab. 3 und Abb. 4).
- Kein Patient benötigte eine medikamentöse Behandlung aufgrund der Bradykardie.
- Kein Patient hatte eine Bradykardie < 45 bpm am Studienende, d. h. etwa 7 Tage nach dem Behandlungsbeginn mit Fingolimod.

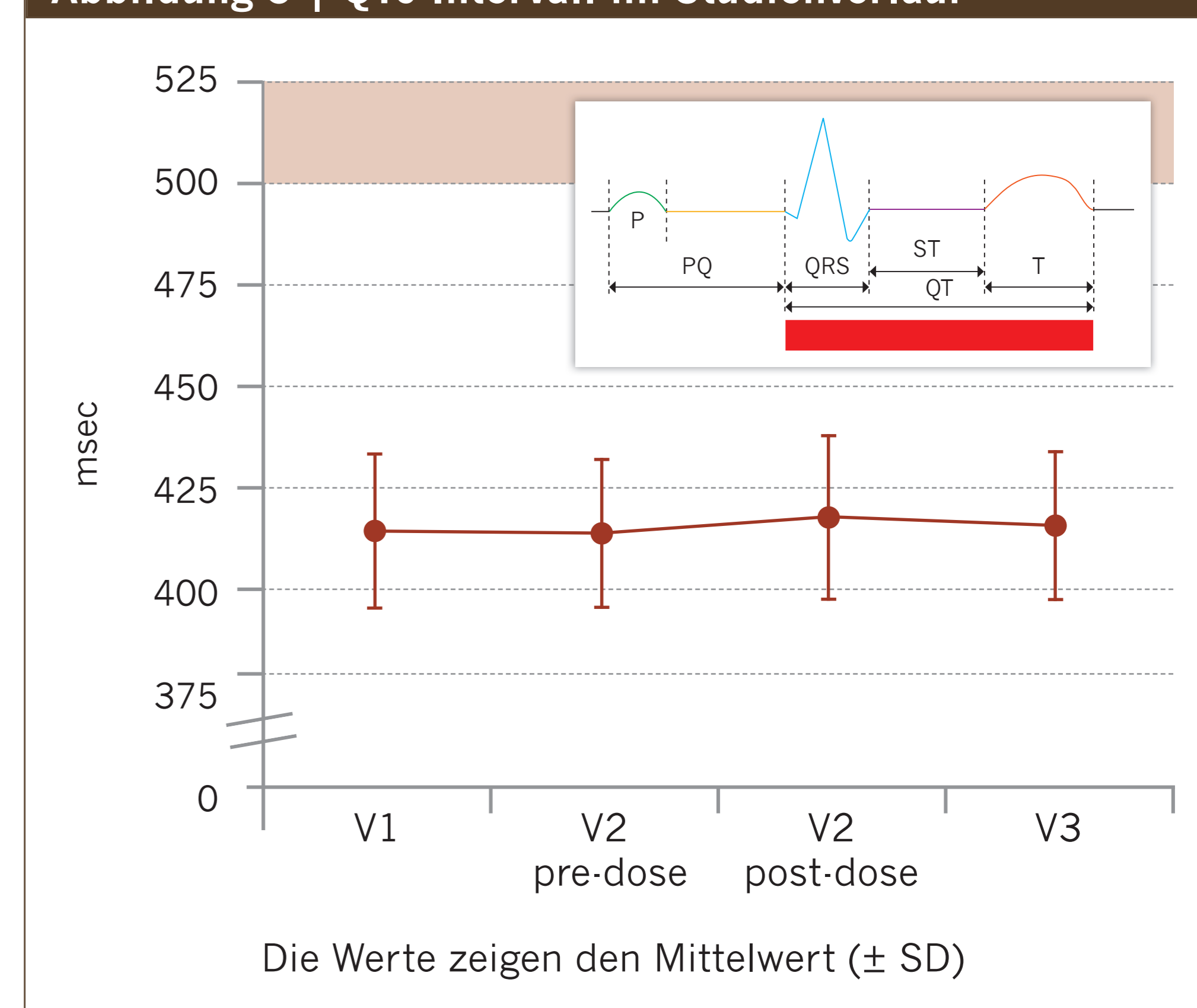
Tabelle 4 | Patientencharakteristika und kardiale Symptome nach EKG-Befund

	Gesamte Population, N = 3.951	Bradykardie, n = 31	AV Block II°, n = 62
Demografische Daten			
Alter (Jahre), MW ± SD	39,3 ± 10,4	42,1 ± 10,9	40,4 ± 11,7
Weiblich, n (%)	2.779 (70,3 %)	14 (45,2 %)	57 (91,9 %)
Begleitmedikation, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängert			
SSRI, n (%)	399 (10,1 %)	1 (3,2 %)	4 (6,5 %)
TCA, n (%)	92 (2,3 %)	0	0
Amantadin, n (%)	42 (1,1 %)	0	0
Fampyra, n (%)	299 (7,6 %)	3 (9,7 %)	5 (8,1 %)
Kardiale Symptome ^a während der 6-Stunden-Beobachtung			
Patienten mit Symptomen, n (%)	120 (3,0 %)	1 (3,2 %)	1 (1,6 %)
Kaliumwerte			
< 3,5 mmol/L	13 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,4 %)
≥ 3,5 – 5,5 mmol/L	3.823 (98,3 %)	31 (100,0 %)	61 (98,4 %)
> 5,5 mmol/L	54 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)

^a Einer der Patienten hatte gleichzeitig eine Bradykardie und einen AV-Block II°. Aus diesem Grund ist er in beiden Gruppen eingeschlossen.
^b Kardiale Symptome sind mit den folgenden MedDRA Begriffen beschrieben: Angina pectoris, Brustschmerzen, Schwindel, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Ermüdung, Herzrasen, Synkope, Schwindelanfälle, Haltungsschwindelanfälle, verschwommene Sicht.
 TCA, Trizyklische Antidepressiva; SSRI, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

QTc-Intervall

Abbildung 5 | QTc-Intervall im Studienverlauf



- Kein Patient hatte eine Verlängerung des QTc-Intervalls ≥ 500 ms nach Behandlungsbeginn. (Abb. 5)
- Kein Patient hatte 7 Tage nach Behandlungsbeginn eine Verlängerung des QTc-Intervalls ≥ 500 ms.

AV-Block I°

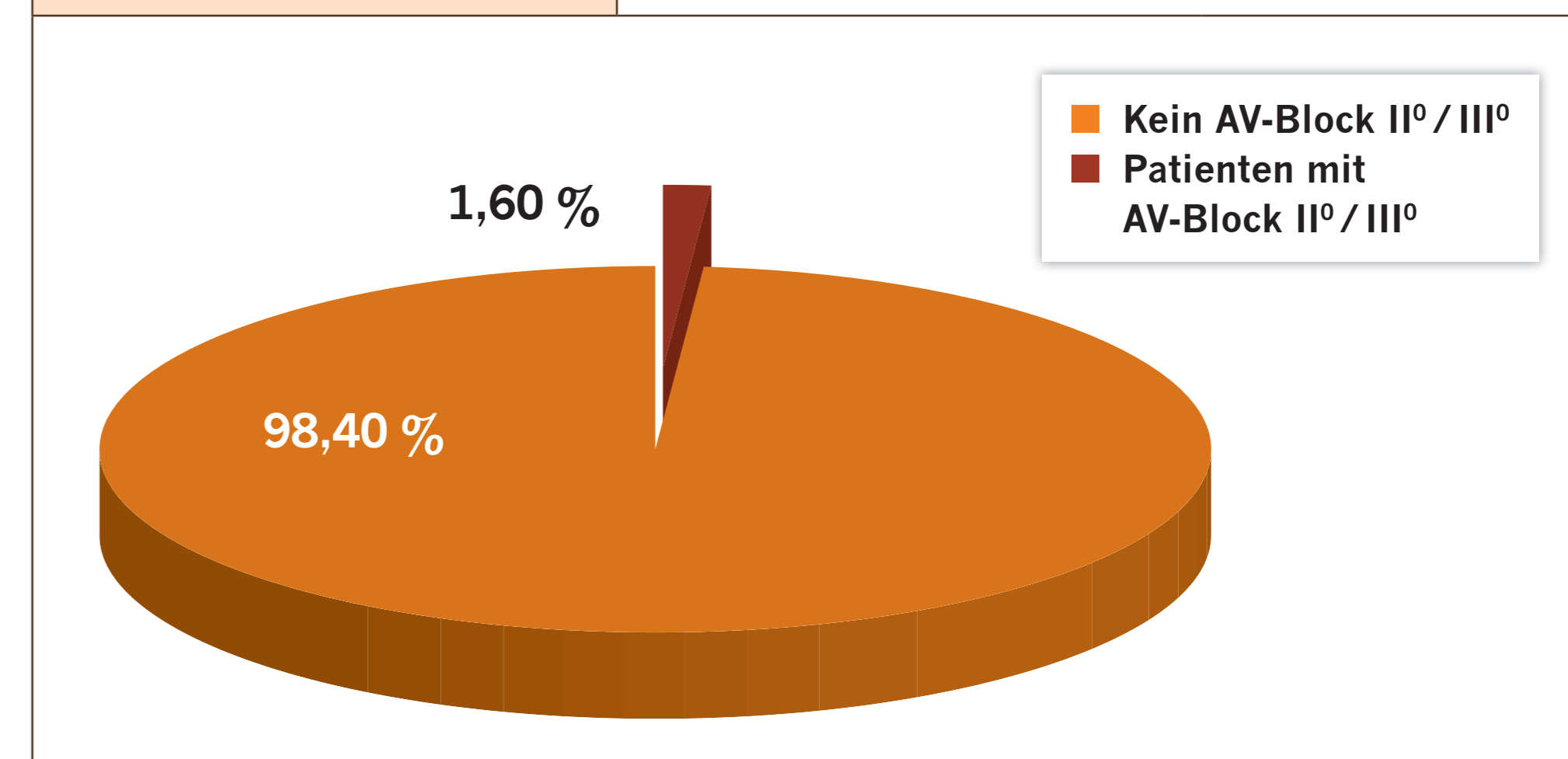
- Von 3.951 Patienten hatten **96 Patienten (2,7 %)** einen AV-Block I° (PR-Intervall > 200 ms) vor der Fingolimod-Behandlung (V2, Baseline Pre-Dose). 6 Stunden nach der Behandlung (V2-Baseline Post-Dose) hatten **206 Patienten (5,8 %)** einen AV-Block I°.
- 7 Tage nach Erstgabe von Fingolimod trat bei **99 Patienten (2,8 %)** ein AV-Block I° auf.

AV-Block II° Typ Mobitz I oder höher

- Patienten-EKG-Daten mit einem AV-Block II° Typ Mobitz I oder höhergradigen AV-Blockierungen wurden regelmäßig von zwei Kardiologen untersucht und charakterisiert.

Tabelle 5 und Abbildung 6 | Häufigkeit von AV-Block II° und / oder III°

Kein AV-Block II° / III°	3.889 (98,4 %)	
Patienten mit AV-Block II° und / oder III°, n (%)	62 (1,6 %)	
AV-Block II°	Typ Mobitz I	60 (1,5 %)
	2:1 AV-Block	18 (0,5 %)
	Typ Mobitz II	0
AV-Block III°	0	



- 98,4 % der Patienten hatten keinen AV-Block II° Typ Mobitz I oder höhergradige AV-Blockierungen nach der Erstgabe von Fingolimod. (Tab. 5 und Abb. 6)
- Etwa 7 Tage nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod trat bei keinem Patienten ein AV-Block II° oder höhergradige AV-Blockierung auf.
- Patienten können gleichzeitig AV-Block II°, Typ Mobitz I und Typ 2:1 haben.

INTERESSENKONFLIKTE

Die folgenden Autoren erhielten Honorare aus Vortrags- und Beratertätigkeiten oder sie bzw. die Institutionen, für die sie arbeiten, bekamen Unterstützung für Forschungsprojekte von folgenden Unternehmen und Einrichtungen: Volker Limmroth: Bayer Health Care, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Sanofi Aventis, und TEVA Neuroscience. Wilhelm Haverkamp ist Berater für Novartis, Ralf Dechend: Honorare aus Vortragstätigkeiten und Reisekosten für wissenschaftliche Meetings. Teilnahme an Beratungsausschüssen für klinische Studien in den letzten Jahren bei Berlin Chemie, Novartis, Alnylam, Boehringer Ingelheim, Bayer, MSD; Susanne Hoyer ist Mitarbeiterin von Novartis Pharma GmbH, Michael Lang: Honorare aus Vortragstätigkeiten und Reisekosten für wissenschaftliche Meetings. Teilnahme an Beratungsausschüssen für klinische Studien in den letzten Jahren bei Teva, Merck Serono, Genzyme, Sanofi, Novartis, Bayer, Biogen Idec; Bert Wagner: Honorare aus Vortragstätigkeiten bei Novartis und Biogen, Bayer, Genzyme; Stephan Richter: Reisekosten und Honorare aus Beratertätigkeiten bei Novartis, Reisekosten bei Biogen, Teva, Bayer und Genzyme; Tjalf Ziemssen: Honorare aus Vortragstätigkeiten und Reisekosten für wissenschaftliche Meetings; Mitglied des Lenkungsausschusses für klinische Studien oder Teilnahme an Beratungsausschüssen für klinische Studien in den letzten Jahren bei Bayer Schering Pharma, Biogen Idec, EMD Merck Serono, Genentech, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals und Almiral.

REFERENZEN

- Gilenya® Fachinformation, Stand Mai 2015.
- Q2 Novartis Pharmaceuticals Interim Financial Report, 04.07.2015.
- Kappos L et al. N Engl J Med 2010;362:387-401.
- Brinkmann V et al. J Biol Chem 2002;277:21453-21457. Epub 22002 Apr 21419.
- Brinkmann V et al. Nature reviews Drug discovery 2010;9:883-897.

