

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

1. - Empfehlung des PRAC

Hintergrundinformationen

Ivabradin ist ein Herzfrequenzsenkender Wirkstoff mit spezieller Wirkung auf den Sinusknoten, ohne Auswirkungen auf intraatriale, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Überleitungszeiten, myokardiale Kontraktilität oder ventrikuläre Repolarisation.

Procoralan und Corlentor (die jeweils Ivabradin enthalten) erhielten im Oktober 2005 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Indikation „symptomatische Behandlung einer chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit normalem Sinusrhythmus und einer Gegenanzeige gegen oder Unverträglichkeit gegenüber Betablockern“.

Basierend auf Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Studien, die nach der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, einschließlich der BEAUTIFUL¹-Studie, wurde die Indikation im Oktober 2009 erweitert um die Kombination mit Betablockern bei Patienten, deren Angina pectoris mit einer optimalen Betablocker-Dosis unzureichend eingestellt ist und deren Herzfrequenz >60 Schläge pro Minute (bpm) beträgt. Bei einer Angina pectoris wird für gewöhnlich eine Ivabradin-Anfangsdosis von 5 mg zweimal täglich (b.i.d.) empfohlen. Je nach therapeutischem Ansprechen kann die Dosis nach drei- bis vierwöchiger Behandlung auf 7,5 mg zweimal täglich erhöht werden.

Im Februar 2012 wurde Ivabradin basierend auf den Ergebnissen der SHIFT²-Studie zur Behandlung von Herzinsuffizienz in der Europäischen Union zugelassen. Die Indikation betrifft die Anwendung bei chronischer Herzinsuffizienz mit der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA-Klasse) II bis IV mit systolischer Dysfunktion bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von ≥ 75 bpm in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker-Therapie oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit gegen sie vorliegt.

Am 30. April 2014 erhielt die EMA vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Mitteilung bezüglich der vorläufigen Ergebnisse der SIGNIFY³-Studie. SIGNIFY ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte Parallelgruppenstudie, die zum Überprüfen der Hypothese entwickelt wurde, dass ein Senken der Herzfrequenz mit Ivabradin die Häufigkeit kardiovaskulärer (KV-)Ereignisse bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) reduziert. In dieser Studie wurden höhere Dosen von Ivabradin verwendet, als derzeit in der Produktinformation empfohlen wird (Initialdosis bei SIGNIFY: 7,5 mg zweimal täglich [5 mg zweimal täglich falls Alter >75 Jahre], die auf bis zu 10 mg zweimal täglich erhöht werden konnte).

Über die gesamte Patientenpopulation (n=19102) hinweg hatte Ivabradin keine signifikanten Auswirkungen auf den kombinierten primären Endpunkt oder seine individuellen Komponenten (kardiovaskulär bedingter Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt). Allerdings wurde in einer zuvor festgelegten Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina pectoris (n=12049) ein statistisch signifikanter Anstieg des kombinierten primären Endpunkts beobachtet (HR= 1,18; 95 %-KI [1,03-1,35]). Ähnliche Tendenzen wurden für die einzelnen Komponenten kardiovaskulär bedingter Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) beobachtet, obwohl diese keine statistische

1 *Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction* (BEAUTIFUL; Bewertung der Morbidität und Mortalität des If-Inhibitors Ivabradin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion).

2 *Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial* (SHIFT; Studie zur Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz mit dem If-Inhibitor Ivabradin).

3 *Study assessInG the morbi-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease* (SIGNIFY; Studie zur Beurteilung des Nutzens des If-Inhibitors Ivabradin für die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit KHK).

Signifikanz erreichten. Diese Ergebnisse scheinen mit den Ergebnissen aus zuvor durchgeführten Studien mit Ivabradin bei Patienten mit KHK im Widerspruch zu stehen.

Da die Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina pectoris möglicherweise der Patientenpopulation entspricht, für die eine der therapeutischen Indikationen für Ivabradin derzeit zugelassen ist, leitete die Europäische Kommission am 8. Mai 2014 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und bat die Europäische Arzneimittel-Agentur, die oben angeführten Bedenken und deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der zentral zugelassenen Arzneimittel Procoralan und Corlentor zu beurteilen. Die Europäische Kommission bat die Agentur, ein Gutachten bezüglich der Frage abzugeben, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Produkte aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt und widerrufen werden sollte.

Wissenschaftliche Diskussion

Die Ergebnisse der SIGNIFY-Studie wurden veröffentlicht⁴, während diese Prüfung gerade im Gange war, und werden unten erörtert.

Bezüglich der Inzidenz des primären Endpunkts gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Ivabradin-Gruppe und der Placebo-Gruppe (6,8 % bzw. 6,4 %; HR= 1,08, 95 %-KI [0,96-1,20]; p=0,2). Auch bezüglich der Inzidenzen der Komponenten des kombinierten primären Endpunkts (kardiovaskulär bedingter Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt) konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Bei den sekundären Endpunkten gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Es wurden mehrere Analysen der vorab festgelegten Subgruppe durchgeführt, und als einziger signifikanter Unterschied konnte die Inzidenz des kombinierten primären Endpunkts bei den Patienten mit Angina pectoris mit der CCS- (Canadian Cardiovascular Society-)Klassifikation \geq II festgestellt werden.

Das Sicherheitsprofil wurde von unerwünschten Arzneimittelwirkungen dominiert, die für das Produkt bereits beschrieben sind, insbesondere alle Formen der Bradykardie (17,9 % Ivabradin vs. 2,1 % Placebo) und Phosphene (5,3 % Ivabradin vs. 0,5 % Placebo). Vorhofflimmern (VHF) trat bei 5,3 % der mit Ivabradin behandelten Patienten auf, vs. 3,8 % der Patienten unter Placebo.

Ivabradin, ein Wirkstoff mit ausschließlich herzfrequenzsenkender Wirkung, hat symptomatische Verbesserungen der Anginasymptome bei Patienten mit stabiler KHK gezeigt. In einer groß angelegten Studie bei Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion (BEAUTIFUL-Studie) konnte kein Nutzen bezüglich des KV-Ergebnisses gezeigt werden. Die SIGNIFY-Studie bei Patienten mit KHK ohne klinische Herzinsuffizienz, die höhere Dosen erhielten, als derzeit zugelassen, belegte ebenfalls keinen Nutzen bezüglich des KV-Ergebnisses, konnte aber im Rahmen der Analyse einer vorab festgelegten Subgruppe ein kleines, signifikant erhöhtes Risiko für das KV-Ergebnis bei Patienten mit symptomatischer Angina pectoris zeigen. Da das absolute Risiko auf 69 Ereignissen basiert, sind die Möglichkeiten für eine weitere Analyse zur Identifizierung der einflussnehmenden Risikofaktoren begrenzt.

Obwohl dies die Ergebnisse nicht in vollem Umfang erklärt, scheint ein Faktor für das erhöhte Risiko für KV-Ereignisse die in der SIGNIFY-Studie angewandte hohe Anfangs- und Maximaldosis zu sein, die die derzeitig zugelassene Maximaldosis übersteigt. Bei Patienten, die in der SIGNIFY-Studie auf die Maximaldosis von 10 mg zweimal täglich titriert wurden (diese ist höher als die derzeit zugelassene Dosis von 7,5 mg zweimal täglich), traten die meisten Endpunkte auf, während diese auf die höchste Dosis eingestellt waren. Patienten, die die 10-mg-Dosis erhielten, schienen im Vergleich mit Patienten, die die 10-mg-Dosis nicht erhielten, basierend auf der Bewertung eines Zeitmodells ein erhöhtes Risiko für einen KV-Endpunkt zu haben. Darüber hinaus könnte die

4 Fox K, et al, Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical failure. N Engl J Med 2014;371:1091-9.

höhere Dosis mit 10 mg erklären, weshalb die SIGNIFY-Studie im Vergleich mit anderen großen Studien mit Ivabradin, BEAUTIFUL und SHIFT, eine höhere Inzidenz von Bradykardie aufwies. Patienten, die mit der 10-mg-Dosis behandelt wurden, wiesen ein höheres Risiko für Bradykardie auf (E=2,54 [1,54-4,82], als Patienten, die diese Dosis nicht erhielten; diese Beobachtung wird durch Daten aus zwei kleinen Parallelstudien gestützt, in denen auch die 10-mg-Dosis angewendet wurde. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die derzeit zugelassene Dosierung einzuhalten.

Obwohl eine Herzfrequenz von ≥ 70 bpm zum Baselinezeitpunkt ein Einschlusskriterium für die SIGNIFY-Studie darstellte, weisen Daten aus der BEAUTIFUL-Studie auf einen signifikanten p-Wert für Interaktion für den kombinierten primären Endpunkt hin, wenn die Patienten um den 70-bpm-Grenzwert aufgeteilt werden, obwohl nur für den MI-Endpunkt in der Subgruppe mit einer Herzfrequenz von ≥ 70 bpm ein signifikanter positiver Effekt beobachtet wurde. Die Anwendung eines solchen Grenzwertes basierend auf Daten aus der BEAUTIFUL-Studie ist eine angemessene Maßnahme zum Ausschluss von Patienten, die wahrscheinlich ein höheres Risiko aufweisen.

Die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem/Verapamil (welche auch einen zusätzlichen herzfrequenzsenkenden Effekt haben) und starken CYP3A4-Inhibitoren hat ebenfalls nachweislich zu einem Anstieg der Inzidenz von Bradykardie-Ereignissen und zu einem höheren MI-Risiko geführt. Derzeit wird eine gleichzeitige Behandlung nicht empfohlen, aber um das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen zu reduzieren, sollte diese Empfehlung in eine Gegenanzeige umgeändert werden.

Die erhöhte Inzidenz von Bradykardie in Bezug auf das beobachtete erhöhte KV-Risiko unter einer Behandlung mit der höheren Initialdosis bzw. Maximaldosis (wie sie in der SIGNIFY-Studie verabreicht wurden) oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Diltiazem/Verapamil oder starken CYP3A4-Inhibitoren legt nahe, dass die Herzfrequenz nicht in erheblichem Maße gesenkt werden sollte. Einige Daten stützen dies weiter, indem sie darauf hinweisen, dass eine Herzfrequenz von < 50 bpm mit einer Tendenz zu einem höheren kardiovaskulären Risiko einhergeht. Daher ist das Absetzen oder Heruntertitrieren von Ivabradin bei einem Abfall der Herzfrequenz unter 50 bpm gerechtfertigt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte ein Hochtitrieren nur dann erfolgen, wenn die Initialdosis gut vertragen wird und die Herzfrequenz im Ruhezustand konstant über 60 bpm liegt.

Andere Faktoren konnten nicht direkt mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht werden.

Vorhofflimmern (VHF) trat häufiger auf, als dies derzeit in der Produktinformation beschrieben ist. Allerdings stand VHF nicht mit dem höheren Risiko für das Ergebnis in Zusammenhang, da das Verhältnis von Patienten mit VHF zu Patienten mit einem darauf folgenden Endpunkt bei Ivabradin ähnlich war wie bei Placebo. Nichtsdestotrotz müssen die Informationen bezüglich der Überwachung von Patienten hinsichtlich Informationen zu VHF verstärkt werden.

In einer anderen klinischen Studie, die die Auswirkungen von Grapefruitsaft auf die Pharmakokinetik von Ivabradin untersuchte, wurde bei einer Aufnahme von 600 ml zu je 200 ml dreimal täglich über einen Zeitraum von 3 Tagen eine mäßige Wechselwirkung beobachtet, mit einer 2,3-fach erhöhten Exposition gegenüber Ivabradin. Da es wichtig ist, sicherzustellen, dass die Exposition von Patienten gegenüber Ivabradin die empfohlene Dosis nicht übersteigt, sollte die derzeit existierende Warnung bezüglich der gleichzeitigen Einnahme von Grapefruitsaft bekräftigt werden, um potentielle pharmakokinetische Wechselwirkungen zu vermeiden.

Die günstigen Auswirkungen im Rahmen einer symptomatischen Besserung der Angina werden als klinisch relevant eingestuft. Die Ergebnisse der SIGNIFY-Studie unterstreichen jedoch die Notwendigkeit, in der Produktinformation ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die Anwendung von Ivabradin bei KHK-Patienten keine positive Auswirkung auf das kardiovaskuläre Ergebnis hat, sondern lediglich eine Auswirkung auf die Symptome der Angina pectoris.

Zusätzlich zur KHK ist Ivabradin basierend auf Ergebnissen der zuvor durchgeführten SHIFT-Studie derzeit auch für die Behandlung chronischer Herzinsuffizienz zugelassen. Die möglichen Änderungen, die die Ergebnisse aus SIGNIFY für die Herzinsuffizienz-Indikation zur Folge haben könnten, wurden in Betracht gezogen; jedoch unterscheiden sich die zwei Patientenpopulationen deutlich in Bezug auf die zugrunde liegende Herzfunktion und auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer klinischen Herzinsuffizienz. Darüber hinaus wurden in der SHIFT-Studie im Vergleich zur SIGNIFY-Studie eine niedrigere Dosis und eine andere Methode zur Dosistitration angewendet. Keiner der in der SIGNIFY-Studie identifizierten Faktoren hatte einen Einfluss auf die in der SHIFT-Studie beobachteten günstigen Auswirkungen von Ivabradin. Daher ist zu schlussfolgern, dass die Ergebnisse der SIGNIFY-Studie im Großen und Ganzen keinen Einfluss auf die Indikation für Herzinsuffizienz haben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine Studie zum Arzneimittelgebrauch durchführen, um die Eigenschaften von Anwendern von Ivabradin sowie die Anwendungsschemata von Ivabradin und die Einhaltung der Maßnahmen zur Risikominimierung zu beschreiben. Es wird sich dabei um eine multinationale, retrospektive Kohortenstudie in ausgewählten Ländern in Europa mit Datenerhebung durch Abstraktion (Studie von Patientendaten) aus Krankenunterlagen handeln, bei der Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris untersucht werden, die eine Behandlung mit Ivabradin in der routinemäßigen klinischen Praxis beginnen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird gebeten, innerhalb der vereinbarten Fristen den finalen Prüfplan der Studie zum Arzneimittelgebrauch einzureichen. Aufgrund der Tatsache, dass in der SIGNIFY-Studie die Anwendung des Arzneimittels in einer höheren Dosierung als in der zugelassenen die Ergebnisse der Studie nicht in vollem Umfang erklären konnte, wurde es als für das Nutzen-Risiko-Verhältnis unabdingbar betrachtet, die Wirksamkeit der neuen Maßnahmen zur Risikominimierung zu beurteilen; aus diesem Grund wird diese Studie zum Arzneimittelgebrauch als Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen eingesetzt.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Die Produktinformation von Corlentor und Procoralan wurde überarbeitet und enthält nun Folgendes:

- Bei der symptomatischen Behandlung einer chronischen stabilen Angina pectoris sollte die Behandlung nur bei Patienten mit einer Herzfrequenz von ≥ 70 bpm eingeleitet werden. Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn sich die Symptome der Angina pectoris nicht nach 3 Monaten bessern;
- Bekräftigung der Empfehlung, die zugelassene Dosierung nicht zu übersteigen;
- Die gleichzeitige Behandlung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften, wie z. B. Diltiazem oder Verapamil, ist nun kontraindiziert;
- Warnhinweise bezüglich der Messung der Herzfrequenz, dem Mangel an Nutzen für das klinische Ergebnis und hinsichtlich Vorhofflimmern hinzugefügt;
- Die gleichzeitige Anwendung von Grapefruitsaft ist nun aufgrund der möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen, die zu einer möglichen erhöhten Exposition gegenüber Ivabradin führen, nicht empfohlen.

Der PRAC forderte eine weitere Maßnahme zur Risikominimierung. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss nun eine direkte Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe bzw. einen Rote-Hand-Brief verteilen, mit der verordnende Personen über die Änderungen der Produktinformation informiert werden.

Außerdem wird eine Studie zum Arzneimittelgebrauch durchgeführt, um die Eigenschaften von Anwendern von Ivabradin sowie dessen Anwendungsschemata und die Einhaltung der Maßnahmen zur Risikominimierung zu beschreiben.

Gesamtschlussfolgerung

Basierend auf der Gesamtheit der während des Verfahrens beurteilten Daten und auf den Empfehlungen der Wissenschaftlichen Beratergruppe kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Procoralan/Corlentor weiterhin günstig ist, unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformation und unter der Voraussetzung der Durchführung der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung und vereinbarter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten.

Gründe für die Empfehlung

In Erwägung nachstehender Gründe:

- In dem von der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleiteten Verfahren hat der PRAC Procoralan und Corlentor (Ivabradin) geprüft.
- Der PRAC hat alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgestellten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ivabradin, einschließlich der Ergebnisse der SIGNIFY-Studie, sowie die von der Wissenschaftlichen Beratergruppe für Herz-Kreislaufkrankungen geäußerten Meinungen geprüft.
- Der PRAC hat angemerkt, dass die Daten der SIGNIFY-Studie gezeigt haben, dass Ivabradin keine günstigen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Ergebnis bei Patienten mit KHK ohne klinische Herzinsuffizienz hat und dass seine Anwendung daher ausschließlich einen Nutzen für die symptomatische Behandlung hat.
- Der PRAC ermittelte auch eine kleine, doch signifikante Erhöhung des kombinierten Risikos für kardiovaskulär bedingten Tod und nicht-tödlichen Myokardinfarkt bei einer Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina pectoris in der SIGNIFY-Studie. Die einzelnen Komponenten des Endpunktes waren nicht signifikant erhöht. Ivabradin wurde außerdem mit einem signifikant erhöhten Risiko für Bradykardie in Verbindung gebracht. Der PRAC ist der Meinung, dass die Anwendung des Arzneimittels in einer höheren Dosierung als in der zugelassenen in der SIGNIFY-Studie diese Ergebnisse nicht in vollem Umfang erklärt.
- Der PRAC ist der Ansicht, dass das beobachtete erhöhte Risiko durch Bekräftigung der Empfehlung, die zugelassene Dosierung nicht zu überschreiten, Ausschluss von Patienten mit einem Ruhepuls von < 70 bpm, die wahrscheinlich ein größeres Risiko haben, Empfehlung des Absetzens der Behandlung bei ausbleibender Besserung der Anginasymptome nach 3 Monaten und Festlegung einer Gegenanzeige der gleichzeitigen Anwendung von Verapamil und Diltiazem minimiert werden kann.
- Der PRAC hat des Weiteren Daten zur Inzidenz von Vorhofflimmern herangezogen, welche höher ist als zuvor festgestellt, und kam zu dem Schluss, dass Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden, im Hinblick auf das Auftreten von Vorhofflimmern überwacht werden müssen, um das Risiko von Vorhofflimmern zu minimieren. Wenn Vorhofflimmern während der Behandlung auftritt, muss erneut eine sorgfältige Abwägung des Nutzens und der Risiken einer weiteren Behandlung mit Ivabradin erfolgen.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die symptomatische Behandlung der Angina pectoris mit Ivabradin einen klinisch relevanten Nutzen mit sich bringt –

ist der PRAC deshalb der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ivabradin weiterhin günstig ist, unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformation und unter der Voraussetzung der Durchführung der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung und vereinbarter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten.

Aus diesem Grund hat der PRAC eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Corlentor und Procoralan ausgesprochen.

2. - Detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung generell zu.

Der CHMP hielt es für notwendig, einen Hinweis in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen, der die Inzidenz von Vorhofflimmern in der SIGNIFY-Studie berücksichtigt. Ferner wurden in der direkten Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe weitere Klarstellungen aufgenommen.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC generell zu und gelangte zu der Auffassung, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Corlentor und Procoralan geändert werden sollten.