

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

1. - *Recomandarea PRAC*

Informații generale

Ivabradina este un medicament care scade exclusiv frecvența cardiacă cu efect specific asupra nodului sinusal și fără efecte asupra timpului de conducere intra-atrială, atrio-ventriculară sau intraventriculară sau asupra contractilității miocardice sau a repolarizării ventriculare.

În octombrie 2005, au fost acordate autorizațiile de punere pe piață pentru Procoralan și Corlentor (ambele conținând ivabradină) pentru indicația „tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienții cu ritm sinusal normal, care au contraindicație sau intoleranță la beta-blocante”.

Pe baza datelor privind eficacitatea și siguranța obținute din studiile care au devenit disponibile după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață, inclusiv studiul BEAUTIFUL¹, în octombrie 2009 indicația a fost extinsă pentru a include asocierea cu beta-blocante la pacienții a căror angină nu este controlată în mod adecvat cu o doză optimă de beta-blocant și a căror frecvență cardiacă este > 60 bpm. Doza inițială de ivabradină recomandată în mod obișnuit în angina pectorală este de 5 mg de două ori pe zi. După trei până la patru săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 7,5 mg de două ori pe zi, în funcție de răspunsul terapeutic.

În februarie 2012, pe baza rezultatelor studiului SHIFT², ivabradina a fost aprobată în Uniunea Europeană pentru tratamentul insuficienței cardiace. Această indicație se referă la utilizarea în insuficiența cardiacă cronică clasele II-IV NYHA (clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu disfuncție sistolică, la pacienți în ritm sinusal a căror frecvență cardiacă este ≥ 75 bpm, în asociere cu terapia standard, care include terapia cu beta-blocante, sau atunci când terapia cu beta-blocante este contraindicată sau nu este tolerată.

La 30 aprilie 2014, EMA a primit o comunicare de la deținătorul autorizației de punere pe piață privind rezultatele preliminare ale studiului SIGNIFY³. SIGNIFY este un studiu determinat de evenimente, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, dublu-orb, randomizat, multicentric, care a fost proiectat pentru a verifica ipoteza conform căreia scăderea frecvenței cardiace în asociere cu ivabradina reduce rata evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană stabilă. În acest studiu au fost utilizate doze de ivabradină mai mari decât cele recomandate în prezent în informațiile referitoare la produs [doza inițială în studiul SIGNIFY: 7,5 mg de două ori pe zi (5 mg de două ori pe zi dacă vârsta era > 75 ani), care a putut fi crescută până la 10 mg de două ori pe zi].

La nivelul ansamblului populației (n= 19 102), ivabradina nu a afectat în mod semnificativ criteriul final primar compus sau componentele individuale ale acestuia (decesul de cauză cardiovasculară și infarctul miocardic non-fatal). Cu toate acestea, la subgrupul predefinit de pacienți cu angină pectorală simptomatică (n= 12 049), a fost observată o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a criteriului final primar compus [HR=1,18; IÎ 95 % (1,03-1,35)]. Deși nu au atins nivelul semnificației statistice, au fost observate tendințe asemănătoare pentru componentele individuale, deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic non-fatal. Aceste rezultate par a fi în contradicție cu rezultatele studiilor anterioare cu ivabradină la pacienții cu boală coronariană.

1 Evaluarea morbidității-mortalității inhibitorului de canal If ivabradină la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă.

2 Studiu privind tratamentul insuficienței cardiace sistolice cu inhibitorul de canal If ivabradină.

3 Studiu pentru evaluarea beneficiilor inhibitorului de canal If ivabradină asupra morbidității-mortalității la pacienții cu boală coronariană.

Dat fiind faptul că subgrupul de pacienți cu angină pectorală simptomatică poate corespunde unei populații de pacienți pentru care este autorizată în prezent una dintre indicațiile terapeutice ale ivabradinei, la 8 mai 2014, Comisia Europeană a inițiat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat agenției să evalueze motivele de îngrijorare de mai sus și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele Procoralan și Corlentor, autorizate prin procedura centralizată. Comisia Europeană a solicitat agenției să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru aceste produse trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Dezbateri științifică

Rezultatele studiului SIGNIFY au fost publicate⁴ în timpul derulării acestei evaluări și sunt discutate mai jos.

Nu a existat o diferență semnificativă în incidența criteriului final primar de evaluare între grupul tratat cu ivabradină și grupul placebo [6,8 % și, respectiv, 6,4 %; HR=1,08, IÎ 95 % (0,96-1,20); p=0,2]. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește incidențele componentelor criteriului final compus (deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic non-fatal). Nu au fost observate diferențe semnificative la niciunul dintre criteriile secundare finale de evaluare.

Au fost realizate mai multe analize ale subgrupului predefinit, iar singura interacțiune semnificativă identificată a fost în incidența criteriului principal final compus la pacienții cu angină pectorală clasa \geq II CCS (clasificarea Societății Cardiovasculare Canadiene).

Profilul de siguranță a fost dominat de reacții adverse deja descrise pentru produs, în special toate formele de bradicardie (17,9 % ivabradină, față de 2,1 % placebo) și fosfene (5,3 % ivabradină, față de 0,5 % placebo). Fibrilația atrială s-a produs la 5,3 % dintre pacienții tratați cu ivabradină, față de 3,8 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Ivabradina, un medicament care scade exclusiv frecvența cardiacă, a demonstrat ameliorarea simptomatică a anginei pectorale la pacienții cu boală coronariană. Un studiu de anvergură la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă (studiul BEAUTIFUL) nu a putut demonstra un beneficiu din punct de vedere al efectului cardiovascular. De asemenea, nici studiul SIGNIFY la pacienții cu boală cardiovasculară fără insuficiență cardiacă clinică, în care s-au utilizat doze mai mari decât cele aprobate în prezent, nu a demonstrat beneficii din punct de vedere al efectului cardiovascular, însă a demonstrat o creștere mică, dar semnificativă a riscului de apariție a efectelor cardiovasculare la pacienții cu angină pectorală simptomatică într-o analiză prespecificată. Întrucât riscul absolut se bazează pe 69 de evenimente, posibilitățile de analiză suplimentară pentru identificarea factorilor de risc care contribuie la apariția acestui efect sunt limitate.

Deși nu explică în totalitate rezultatele, factori care contribuie la creșterea riscului de evenimente cardiovasculare par a fi doza inițială și doza maximă mari utilizate în studiul SIGNIFY, care depășesc doza maximă autorizată în prezent. La pacienții din studiul SIGNIFY titrați la o doză maximă de 10 mg de două ori pe zi (mai mare decât doza de 7,5 mg de două ori pe zi autorizată în prezent), cea mai mare parte a criteriilor finale de evaluare au apărut la doza cea mai mare. Pacienții expuși la doza de 10 mg au părut a fi expuși unui risc crescut pentru criteriul final de evaluare cardiovascular, în comparație cu pacienții care nu au fost expuși la doza de 10 mg pe baza unei evaluări a modelării în timp. În plus, doza mai mare, de 10 mg, a putut clarifica incidența crescută a bradicardiei în cursul studiului SIGNIFY, în comparație cu celelalte studii de anvergură cu ivabradină, BEAUTIFUL și SHIFT. Pacienții expuși la doza de 10 mg față de cei care nu au fost

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

expuși la 10 mg au prezentat un risc crescut de bradicardie [$E=2,54 (1,54-4,82)$], observație susținută de datele din două studii paralele de mică amplitudine care au utilizat, de asemenea, doza de 10 mg. Această observație evidențiază necesitatea respectării dozei autorizate în prezent.

Deși valoarea inițială a frecvenței cardiace ≥ 70 bpm a reprezentat un criteriu de includere în studiul SIGNIFY, datele din studiul BEAUTIFUL indică o valoare p pentru interacțiune semnificativă pentru criteriul final primar compus atunci când pacienții sunt separați în jurul nivelului limită de 70 bpm, deși un efect benefic semnificativ a fost observat numai pentru criteriul final de evaluare infarct miocardic la subgrupul cu frecvența cardiacă ≥ 70 . Aplicarea unui astfel de prag bazat pe datele obținute din studiul BEAUTIFUL este o măsură rezonabilă pentru excluderea pacienților care ar putea fi expuși unui risc mai mare.

Utilizarea concomitentă a diltiazemului/verapamilului (care au, de asemenea, un efect suplimentar de scădere a frecvenței cardiace) și a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 au demonstrat, de asemenea, o creștere a incidenței evenimentelor de bradicardie și a riscului de infarct miocardic. În prezent, tratamentul concomitent nu este recomandat, însă acest lucru trebuie întărit ca reprezentând o contraindicație pentru a reduce la minimum riscul de interacțiuni relevante din punct de vedere clinic.

Creșterea incidenței bradicardiei, asociată cu creșterea observată a riscului cardiovascular în timpul tratamentului cu doza inițială și doza maximă mai mari (cum a fost cazul în studiul SIGNIFY), sau administrarea concomitentă a diltiazemului/verapamilului sau a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 indică faptul că frecvența cardiacă nu trebuie redusă foarte mult. Acest lucru este susținut și de o serie de date care indică faptul că o frecvență cardiacă < 50 bpm este asociată cu o tendință de creștere a riscului cardiovascular. Prin urmare, se justifică întreruperea ivabradinei sau reducerea dozei în cazul în care frecvența cardiacă scade sub 50 bpm. Ca măsură de precauție, creșterea dozei trebuie să se realizeze numai dacă doza inițială este bine tolerată și dacă frecvența cardiacă de repaus se menține peste 60 bpm.

Alți factori nu au putut fi asociați direct cu o creștere a riscului cardiovascular.

Frecvența de apariție a fibrilației atriale a fost mai mare decât cea descrisă în prezent în informațiile referitoare la produs. Totuși, fibrilația atrială nu a fost asociată cu o creștere a riscului de efecte la pacienții cu fibrilație atrială în raport cu proporția de pacienți, asocierea cu un criteriu final de evaluare ulterior fiind asemănătoare pentru pacienții tratați cu ivabradină și pentru cei cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, informațiile privind monitorizarea pacienților cu fibrilație atrială trebuie întărite.

Într-un alt studiu clinic, care a evaluat impactul sucului de grepfrut asupra farmacocineticii ivabradinei, în condițiile unui consum de 600 ml în porții de 200 ml de trei ori pe zi timp de 3 zile, a fost observat un nivel moderat de interacțiune asociat cu o creștere de 2,3 ori a expunerii la ivabradină. Dată fiind importanța garantării faptului că pacienții nu sunt expuși la doze de ivabradină mai mari decât cea recomandată, trebuie întărite avertismentele existente în prezent privind consumul concomitent de suc de grepfrut, pentru a evita o potențială interacțiune farmacocinetică.

Efectul benefic al ameliorării simptomatice a anginei pectorale este considerat ca având relevanță clinică. Totuși, rezultatele studiului SIGNIFY scot în evidență necesitatea ca informațiile referitoare la produs să prevadă în mod explicit faptul că utilizarea ivabradinei la pacienții cu boală coronariană nu prezintă beneficii pentru efectele cardiovasculare și că nu va avea efect decât asupra simptomelor de angină pectorală.

Pe lângă boala coronariană, în prezent, pe baza rezultatelor obținute din studiul SHIFT, ivabradina este indicată și pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice. A fost analizat impactul potențial al rezultatelor studiului SIGNIFY asupra indicației insuficiență cardiacă, însă cele două populații

diferă în mod substanțial din punct de vedere al funcției cardiace subiacente și al prezenței sau absenței insuficienței cardiace clinice. De asemenea, în studiul SHIFT au fost utilizate o doză mai mică și o metodă de titrare diferită în comparație cu studiul SIGNIFY. Niciunul dintre factorii identificați în studiul SIGNIFY nu a avut un impact asupra efectului benefic al ivabradinei, observat în studiul SHIFT. Prin urmare, se consideră că, în general, rezultatele studiului SIGNIFY nu afectează indicația insuficiență cardiacă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață va realiza un studiu privind utilizarea medicamentului pentru a descrie caracteristicile utilizatorilor ivabradinei, precum și pentru a descrie modurile de utilizare a ivabradinei și respectarea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor. Acesta va fi un studiu de cohortă retrospectiv, multinațional, care va colecta date din rezumatele fișelor medicale (evaluarea diagramelor) pentru pacienții cu angină pectorală cronică stabilă care au început tratamentul cu ivabradină în practica clinică uzuală în țările europene selectate. Deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să prezinte, la termenele convenite, protocolul final al studiului privind utilizarea medicamentului. Datorită faptului că utilizarea în studiul SIGNIFY a unei doze mai mari decât cea autorizată nu a explicat în totalitate rezultatele studiului, evaluarea eficacității noilor măsuri de reducere la minimum a riscurilor a fost considerată esențială pentru raportul beneficiu-risc și, prin urmare, s-a impus realizarea acestui studiu privind utilizarea medicamentului drept condiție pentru autorizarea punerii pe piață.

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Informațiile referitoare la produs pentru Corlentor și Procoralan au fost revizuite pentru a include următoarele:

- în tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile, tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții cu frecvența cardiacă ≥ 70 bpm. Tratamentul trebuie întrerupt dacă simptomele de angină pectorală nu se ameliorează în decurs de 3 luni;
- întărirea recomandării conform căreia nu trebuie depășită dozarea autorizată;
- tratamentul concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace, cum ar fi diltiazemul sau verapamilul, este acum contraindicat;
- adăugarea unor avertismente privind măsurarea frecvenței cardiace, lipsa beneficiilor privind efectele clinice și fibrilația atrială;
- utilizarea concomitentă a sucului de grepfrut nu mai este recomandată acum, din cauza potențialului de interacțiune farmacocinetică, ce duce la creșterea expunerii la ivabradină.

PRAC a solicitat o activitate suplimentară de reducere la minimum a riscurilor. Deținătorul autorizației de punere pe piață va distribui o comunicare directă către personalul medical (DHPC) pentru a informa medicii care prescriu medicamente cu privire la modificările informațiilor referitoare la produs.

În plus, va fi realizat un studiu privind utilizarea medicamentului pentru a descrie caracteristicile utilizatorilor ivabradinei, modurile de utilizare și respectarea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.

Concluzie generală

Pe baza tuturor datelor evaluate în cursul procedurii și a recomandării grupului consultativ științific, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Procoralan/Corlentor rămâne favorabil ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și sub rezerva măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și a activității suplimentare de farmacovigilență convenite.

Motivele recomandării

Întrucât

- PRAC a analizat Procoralan și Corlantor (ivabradină) în cadrul procedurii inițiate de Comisia Europeană, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;
- PRAC a evaluat toate datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind siguranța și eficacitatea ivabradinei, inclusiv rezultatele studiului SIGNIFY, precum și opiniile exprimate de grupul consultativ științific în domeniul cardiovascular;
- PRAC a remarcat că datele din studiul SIGNIFY au demonstrat că ivabradina nu are un efect benefic asupra efectelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană fără insuficiență cardiacă clinică și, prin urmare, utilizarea acesteia este benefică numai pentru tratamentul simptomatic;
- de asemenea, PRAC a remarcat o creștere mică, dar semnificativă, a riscului combinat de deces de cauză cardiovasculară și de infarct miocardic non-fatal la un subgrup de pacienți cu angină pectorală simptomatică din studiul SIGNIFY. Componentele individuale ale criteriului final de evaluare nu au crescut în mod semnificativ. De asemenea, ivabradina a fost asociată cu un risc semnificativ mai mare de bradicardie. PRAC consideră că utilizarea în studiul SIGNIFY a unei doze mai mari decât cea autorizată nu explică în totalitate aceste rezultate;
- PRAC a considerat că riscurile crescute observate pot fi reduce la minimum prin întărirea recomandării de a nu se depăși doza autorizată, excluderea pacienților cu frecvență cardiacă de repaus < 70 bpm care pot fi expuși unui risc mai mare, recomandarea întreruperii tratamentului în lipsa ameliorării simptomelor anginei pectorale în decurs de 3 luni și contraindicarea utilizării concomitente a verapamilului și diltiazemului;
- PRAC a analizat, de asemenea, datele privind incidența fibrilației atriale, care este mai mare decât se recunoscuse anterior, și a concluzionat că pacienții tratați cu ivabradină trebuie monitorizați pentru apariția fibrilației atriale în vederea reducerii la minimum a riscului de fibrilație atrială. În cazul în care, în cursul tratamentului, se dezvoltă fibrilația atrială, beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie reanalizate cu atenție;
- PRAC a concluzionat că există beneficii relevante din punct de vedere clinic pentru tratamentul simptomatic cu ivabradină al anginei pectorale.

Prin urmare, PRAC consideră că raportul beneficiu-risc pentru ivabradină rămâne favorabil ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și sub rezerva măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și a activităților suplimentare de farmacovigilență convenite.

În concluzie, PRAC a recomandat modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Corlantor și Procoralan.

2. - Explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării.

CHMP a considerat necesară introducerea unei precizări la punctul 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului, care să reflecte incidența fibrilației atriale din studiul SIGNIFY. De asemenea, au fost introduse clarificări suplimentare în DHPC.

Avizul CHMP

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile științifice generale ale PRAC și consideră că autorizațiile de punere pe piață pentru Corlentor și Procoralan trebuie modificate.