

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

1. - Priporočilo odbora PRAC

Osnovne informacije

Ivabradin je učinkovina za upočasnitev srčnega utripa s posebnim učinkom na sinuatralni nodus in brez učinkov na čas intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja, kontraktilnost miokardija ali ventrikularno repolarizacijo.

Zdravili Procoralan in Corlentor (ki vsebujeta ivabradin) sta oktobra 2005 pridobili dovoljenje za promet za indikacijo „simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pektoris pri bolnikih z normalnim sinusnim ritmom, pri katerih so betaadrenergični antagonisti kontraindicirani ali jih ne prenašajo.“

Na podlagi podatkov o učinkovitosti in varnosti iz študij, ki so bile izdane po prvotni izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s študijo BEAUTIFUL¹, so indikacijo oktobra 2009 razširili na kombinacijo z betaadrenergičnimi antagonisti pri bolnikih s srčnim utripom > 60 udarcev/min, pri katerih angina pektoris ni zadostno nadzorovana z optimalnim odmerkom betaadrenergičnih antagonistov. Običajni priporočeni začetni odmerek ivabradina pri angini pektoris je 5 mg dvakrat na dan (b.i.d.). Po treh do štirih tednih zdravljenja je mogoče odmerek povečati na 7,5 mg dvakrat na dan, kar je odvisno od terapevtskega odziva.

Na podlagi rezultatov študije SHIFT² so februarja 2012 ivabradin v Evropski uniji odobrili za zdravljenje srčnega popuščanja. Ta indikacija je povezana z uporabo pri kroničnem srčnem popuščanju razreda II do IV po razvrstitvi Newyorškega kardiološkega združenja (NYHA) s sistolično disfunkcijo pri bolnikih s sinusnim ritmom in srčnim utripom ≥ 75 udarcev/min v kombinaciji s standardnim zdravljenjem, ki vključuje betaadrenergične antagoniste, ali kadar je zdravljenje z betaadrenergičnimi antagonisti kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša.

Agencija EMA je 30. aprila 2014 od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom prejela dopis s prvotnimi rezultati študije SIGNIFY³. SIGNIFY je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednimi skupinami, ki je temeljila na neželenih dogodkih. Njen načrt je vključeval preverjanje hipoteze, da upočasnitev srčnega utripa z ivabradinom zmanjša delež kardiovaskularnih (KV) dogodkov pri bolnikih s stabilno koronarno arterijsko boleznijo (KAB). V tej študiji so uporabili odmerke ivabradina, ki so večji od trenutno priporočenih odmerkov v informacijah o zdravilu (začetni odmerek v študiji SIGNIFY: 7,5 mg dvakrat na dan (5 mg dvakrat na dan, če je bila starost > 75 let), ki ga je bilo mogoče povečati do 10 mg dvakrat na dan).

V celotni populaciji (n = 19102) ivabradin ni pomembno vplival na primarni sestavljeni opazovani dogodek (PCE) ali njegovi posamezni komponenti (kardiovaskularna smrt in nesmrtni miokardni infarkt). Vendar so pri vnaprej opredeljeni podskupini bolnikov s simptomatsko angino pektoris (n = 12049) opazili statistično pomembno povečanje PCE (razmerje tveganja = 1,18; 95-% IZ (1,03–1,35). Podobno gibanje so opazili pri posameznih komponentah kardiovaskularne smrti in nesmrtnega miokardnega infarkta (MI), vendar niso dosegli statistične pomembnosti. Te ugotovitve nasprotujejo ugotovitvam iz prejšnjih študij ivabradina pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo.

1 Ocena obolevnosti in umrljivosti za zaviralec I_f, ivabradin, pri bolnikih s koronarno boleznijo in disfunkcijo levega prekata.

2 Preskušanje zdravljenja sistoličnega srčnega popuščanja z zaviralcem I_f, ivabradinom.

3 Študija za ocenjevanje koristi zaviralca I_f, ivabradina, za obolevnost in umrljivost pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo.

Ker bi lahko podskupina bolnikov s simptomatsko angino pektoris ustrezala populaciji bolnikov, za katero je trenutno odobrena ena od terapevtskih indikacij ivabradina, je Evropska komisija 8. maja 2014 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in agencijo zaprosila, naj oceni zgoraj navedene pomisleke ter njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil Procoralan in Corlentor, odobrenih po decentraliziranem postopku. Evropska komisija je agencijo zaprosila, naj poda svoje mnenje, ali naj se dovoljenje za promet s tema zdraviloma ohrani, spremeni, začasno umakne ali prekliče.

Znanstvena razprava

Rezultati študije SIGNIFY so bili objavljeni⁴, medtem ko je potekal pregled, in so opisani spodaj.

V incidenci primarnega opazovanega dogodka med skupino z ivabradinom in skupino s placebom ni bilo nobene pomembne razlike (6,8 % oziroma 6,4 %, razmerje tveganja = 1,08, 95-% IZ (0,96–1,20), $p = 0,2$). Prav tako ni bilo pomembnih razlik v incidenci komponent primarnega sestavljenega opazovanega dogodka med obema skupinama (smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov in nesmrtni miokardni infarkt). Tudi pri sekundarnih opazovanih dogodkih niso opazili nobenih pomembnih razlik.

Opravili so mnoge analize vnaprej opredeljenih podskupin; edina pomembna interakcija je bila incidenca primarnega sestavljenega opazovanega dogodka pri bolnikih z angino pektoris razreda \geq II po razvrstitvi kanadskega kardiovaskularnega združenja (CCS).

Varnostni profil je večinoma vključeval neželene učinke, ki so že opisani v informacijah o zdravilu, predvsem vse vrste bradikardije (17,9 % za ivabradin in 2,1 % za placebo) in fosfene (5,3 % za ivabradin in 0,5 % za placebo). Atrijska fibrilacija (AF) se je pojavila pri 5,3 % bolnikov, zdravljenih z ivabradinom, in 3,8 % bolnikov s placebom.

Pri ivabradinu, posebni učinkovini za upočasnitev srčnega utripa, so dokazali simptomatsko izboljšanje simptomov angine pektoris pri bolnikih s stabilno koronarno arterijsko boleznijo. V veliki študiji bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in disfunkcijo levega prekata (študiju BEAUTIFUL) niso dokazali koristi glede kardiovaskularnega izida. V študiji SIGNIFY pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo brez kliničnega srčnega popuščanja, v kateri so se uporabili odmerki, večji od trenutno odobrenih, prav tako niso dokazali koristi glede kardiovaskularnega izida, vendar so v vnaprej opredeljeni analizi ugotovili pomembno, rahlo povečano tveganje za kardiovaskularne izide pri bolnikih s simptomatsko angino pektoris. Ker absolutno tveganje temelji na 69 dogodkih, so možnosti za nadaljnjo analizo za ugotavljanje sočasnih dejavnikov tveganja omejene.

Videti je, da je bil dejavnik, ki je prispeval k povečanemu tveganju za kardiovaskularne dogodke, velik začetni odmerek in največji odmerek v študiji SIGNIFY, ki je presegel trenutno odobreni največji odmerek, vendar s tem ni mogoče popolnoma razložiti ugotovitev. Pri bolnikih v študiji SIGNIFY, pri katerih so odmerek povečali na največ 10 mg dvakrat na dan (več kot trenutno odobreni odmerek 7,5 mg dvakrat na dan), se je večina opazovanih dogodkov pojavila, ko so bolniki jemali največji odmerek. Na podlagi ocene časovnega modela je videti, da so imeli bolniki, izpostavljeni odmerku 10 mg, povečano tveganje za kardiovaskularni opazovani dogodek v primerjavi z bolniki, ki niso bili izpostavljeni odmerku 10 mg. Poleg tega bi lahko z večjim 10-miligramskim odmerkom pojasnili večjo incidenco bradikardije med študijo SIGNIFY v primerjavi z drugima velikima študijama z ivabradinom, BEAUTIFUL in SHIFT. Pri bolnikih, izpostavljenih odmerku 10 mg, so v primerjavi z bolniki, ki temu odmerku niso bili izpostavljeni, pokazali povečano tveganje bradikardije ($E = 2,54$ (1,54–4,82)), kar so podprli podatki iz dveh manjših vzporednih študij, ki sta prav tako vključevali odmerek 10 mg. To je poudarilo potrebo po upoštevanju trenutno odobrenega odmerjanja.

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

Čeprav je bilo vključitveno merilo v študiji SIGNIFY izhodiščni srčni utrip ≥ 70 udarcev/min, podatki iz študije BEAUTIFUL kažejo pomembno vrednost p pri interakciji primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, kadar so bolniki razdeljeni glede na omejitev 70 udarcev/min, čeprav so pri podskupini s srčnim utripom ≥ 70 pomemben koristen učinek opazili samo za opazovani dogodek miokardnega infarkta. Uporaba take omejitve, ki temelji na podatkih iz študije BEAUTIFUL, je razumen ukrep za izključitev bolnikov, ki bodo verjetno izpostavljeni večjemu tveganju.

Pokazali so tudi, da sočasna uporaba diltiazema/verapamila (ki ima prav tako dodaten učinek na upočasnitev srčnega utripa) in močnih zaviralcev CYP3A4 poveča incidenco dogodkov bradikardije in tveganje miokardnega infarkta. Sočasno zdravljenje trenutno ni priporočljivo, vendar je treba to okrepiti s kontraindikacijo, da se bo zmanjšalo tveganje klinično pomembnih interakcij.

Povečana incidenca bradikardije, povezana s povečanim opaženim kardiovaskularnim tveganjem med zdravljenjem z večjim začetnim odmerkom in največjim odmerkom (kot v študiji SIGNIFY) ali sočasnim zdravljenjem z diltiazemom/verapamilom ali močnimi zaviralci CYP3A4, kaže, da se srčni utrip ne sme preveč upočasniti. To dodatno podpirajo nekateri podatki, ki kažejo, da je srčni utrip < 50 udarcev/min, povezan s trendom večjega kardiovaskularnega tveganja. Zato je upravičeno, da se uporaba ivabradina prekine ali zmanjša njegov odmerek, če srčni utrip pade pod 50 udarcev/min. Kot previdnostni ukrep se sme odmerek povečati samo, če bolnik začetni odmerek dobro prenaša in srčni utrip v mirovanju ostane nad 60 udarcev/min.

Drugih dejavnikov ni mogoče neposredno povezati z večjim kardiovaskularnim tveganjem.

Pogostnost atrijske fibrilacije (AF) je bila večja, kot je trenutno opisano v informacijah o zdravilu. Vendar atrijska fibrilacija ni bila povezana z večjim tveganjem izida, saj je bil delež bolnikov z atrijsko fibrilacijo glede na delež bolnikov s poznejšim opazovanim dogodkom podoben v skupini z ivabradinom kot pri placebo. Kljub temu pa je treba informacije o spremljanju bolnikov za atrijsko fibrilacijo okrepiti.

V drugi klinični študiji, ki je ocenjevala vpliv soka grenivke na farmakokinetiko ivabradina (skupno 600 ml v odmerkih 200 ml trikrat na dan tri dni zapored), so opazili zmerno stopnjo interakcije z 2,3-kratnim povečanjem izpostavljenosti ivabradinu. Glede na pomembnost zagotavljanja, da bolniki niso izpostavljeni odmerkom, večjim od priporočenega odmerka ivabradina, je treba trenutno opozorilo o sočasnem vnosu soka grenivke okrepiti, da se prepreči morebitna farmakokinetična interakcija.

Koristen učinek simptomatskega izboljšanja angine pectoris je klinično pomemben. Vendar so rezultati študije SIGNIFY izpostavili potrebo po poudarku v informacijah o zdravilu, da uporaba ivabradina pri bolnikih s KAD nima nobenih koristi na kardiovaskularne izide in bo imela učinek samo na simptome angine pectoris.

Poleg KAD je ivabradin na podlagi rezultatov iz predhodne študije SHIFT trenutno indiciran tudi za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja. Pretehtali so morebitni vpliv rezultatov študije SIGNIFY pri indikaciji srčnega popuščanja, vendar sta se populaciji pomembno razlikovali glede na osnovno delovanje srca in prisotnost ali odsotnost kliničnega srčnega popuščanja. Prav tako sta bila v študiji SHIFT uporabljena manjši odmerek in druga metoda titracije kot v študiji SIGNIFY. Noben od dejavnikov, ki so jih ugotovili v študiji SIGNIFY, ni vplival na koristen učinek ivabradina, ki so ga opazili v študiji SHIFT. Zato menijo, da rezultati študije SIGNIFY na splošno niso vplivali na indikacijo srčnega popuščanja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel študijo o uporabi zdravila, s katero bo opisal značilnosti uporabnikov ivabradina in vzorce uporabe ivabradina ter upoštevanja ukrepov za zmanjševanje tveganja. To bo multinacionalna retrospektivna kohortna študija, ki bo zbrala podatke iz izvlečkov zdravniških kartotek (pregled kartotek) pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, ki začnejo zdravljenje z ivabradinom v redni klinični praksi v izbranih evropskih državah. Imetnika

dovoljenja za promet z zdravilom so prosili, naj končni protokol študije o uporabi zdravila predloži v dogovorjenem roku. Ker z večjim odmerkom od odobrenega, ki je bil uporabljen v študiji SIGNIFY, ni bilo mogoče popolnoma razložiti ugotovitev študije, so menili, da je za razmerje med tveganji in koristmi ključna ocena učinkovitosti novih ukrepov za zmanjševanje tveganja, zato je izvedba te študije o uporabi zdravila pogoj za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Informacije o zdravilih Corlentor in Procorlan so bile spremenjene, tako da vključujejo naslednje:

- pri simptomatskem zdravljenju kronične stabilne angine pectoris se sme zdravljenje začeti samo pri bolnikih s srčnim utripom ≤ 70 udarcev/min. Zdravljenje je treba prekiniti, če se simptomi angine ne izboljšajo v 3 mesecih;
- okrepiti je treba priporočila, naj se ne preseže odobreno odmerjanje;
- sočasno zdravljenje z zmernimi zaviralci CYP3A4 z lastnostmi upočasnitve srčnega utripa, kot sta diltiazem in verapamil, je zdaj kontraindicirano;
- dodana so opozorila glede meritve srčnega utripa, pomanjkanja koristi pri kliničnih izidih in atrijske fibrilacije;
- sočasna uporaba soka grenivke zdaj ni priporočena zaradi morebitne farmakokinetične interakcije, ki povzroči povečano izpostavljenost ivabradinu.

Odbor PRAC je zahteval dodatno ukrepanje za zmanjševanje tveganja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo razdelil dopis za neposredno komunikacijo z zdravstvenimi delavci, s katerim bodo zdravniki, ki bodo zdravila predpisovali, obveščeni o spremembah informacij o zdravilu.

Poleg tega bo opravljena študija o uporabi zdravila, s katero bodo opisali značilnosti uporabnikov ivabradina in vzorce uporabe ter ocenili upoštevanje ukrepov za zmanjševanje tveganja.

Splošni zaključek

Na podlagi celotnih podatkov, ocenjenih med postopkom, in nasveta Znanstvene svetovalne skupine je odbor PRAC sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil Procoralan/Corlentor ostaja pozitivno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjševanje tveganja ter izvajajo dodatne dogovorjene farmakovigilančne dejavnosti.

Podlaga za priporočilo

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je proučil zdravili Procoralan in Corlentor (ivabradin) v okviru postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki ga je sprožila Evropska komisija;
- odbor PRAC je pregledal vse podatke o varnosti ter učinkovitosti ivabradina, vključno z rezultati študije SIGNIFY, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in mnenja kardiovaskularne znanstvene svetovalne skupine;
- odbor PRAC je ugotovil, da podatki iz študije SIGNIFY kažejo, da ivabradin nima koristnega učinka na kardiovaskularne izide pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo brez kliničnega srčnega popuščanja, zato je njegova uporaba koristna samo za simptomatsko zdravljenje;
- odbor PRAC je v študiji SIGNIFY ugotovil tudi majhno, vendar pomembno povečanje kombiniranega tveganja kardiovaskularne smrti in nesmrtnega miokardnega infarkta pri podskupini bolnikov s simptomatsko angino pektoris. Posamezni komponenti opazovanega dogodka nista bili pomembno povečani. Ivabradin je bil prav tako povezan s pomembno večjim tveganjem bradikardije. Odbor je menil, da z odmerkom, večjim od odobrenega, ki je bil uporabljen v študiji SIGNIFY, ni mogoče popolnoma razložiti teh ugotovitev;
- odbor PRAC je menil, da je mogoče opažena povečana tveganja zmanjšati z okrepitevijo priporočil, naj se ne preseže odobreno odmerjanje, se izključijo bolniki s srčnim utripom v mirovanju < 70 udarcev/min, ki bodo verjetno izpostavljeni večjemu tveganju, se prekine zdravljenje, če ne pride do izboljšanja simptomov angine pektoris v treh mesecih, in se vključi kontraindikacija za sočasno zdravljenje z verapamilom ter diltiazemom;
- odbor PRAC je nadalje obravnaval podatke o incidenci atrijske fibrilacije, ki je večja, kot so menili prej, in sklenil, da je treba bolnike, zdravljene z ivabradinom, spremljati za pojav atrijske fibrilacije, da se zmanjša tveganje atrijske fibrilacije. Če se med zdravljenjem razvije atrijska fibrilacija, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z ivabradinom;
- odbor PRAC je sklenil, da so koristi simptomatskega zdravljenja angine pektoris z ivabradinom klinično pomembne;

odbor PRAC zato meni, da razmerje med tveganji in koristmi ivabradina ostaja pozitivno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjševanje tveganja ter izvajajo dodatne dogovorjene farmakovigilancijske dejavnosti.

Posledično je odbor PRAC priporočil spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdraviloma Procoralan in Corlentor.

2. - Podrobna obrazložitev znanstvenih odstopanj od priporočila PRAC

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je odbor CHMP strinjal s splošnimi znanstvenimi zaključki in razlogi za priporočilo.

Odbor CHMP je menil, da je treba v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti izjavo, povezano z incidenco atrijske fibrilacije v študiji SIGNIFY. Dodatna pojasnila so vključena tudi v dopis za neposredno komunikacijo z zdravstvenimi delavci.

Mnenje odbora CHMP

Po preučitvi priporočila odbora PRAC se je odbor CHMP strinjal z njegovimi splošnimi znanstvenimi zaključki in menil, da je treba dovoljenji za promet z zdraviloma Procoralan in Corlantor spremeniti.