

**Bilaga IV**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

### 1. - PRAC:s rekommendation

#### Bakgrundsinformation

Ivabradin är ett hjärtfrekvenssänkande läkemedel med specifik effekt på sinusknutan utan effekter på intraatriell, atrioventrikulär eller intraventrikulär överledningstid, hjärtkontraktilitet eller ventrikulär repolarisering.

Procoralan och Corlentor (båda innehållande ivabradin) beviljades ett godkännande för försäljning i oktober 2005 för indikationen "symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos patienter med normal sinusrytm, som har en kontraindikation eller intolerans mot betablockerare".

Utifrån effekt- och säkerhetsuppgifter från studier som blev tillgängliga efter det första godkännandet för försäljning inräknat BEAUTIFUL<sup>1</sup> studien, utvidgades indikationen i oktober 2009 till att innefatta kombination med betablockerare till patienter vars angina är otillräckligt kontrollerad med en optimal dos av betablockerare och vars hjärtfrekvens är > 60 bpm. Den startdos med ivabradin som vanligtvis rekommenderas vid angina är 5 mg två gånger dagligen. Efter tre till fyra veckors behandling kan dosen höjas till 7,5 mg två gånger dagligen beroende på behandlingssvaret.

I februari 2012 godkändes ivabradin inom EU för behandling av hjärtsvikt baserat på resultaten av SHIFT<sup>2</sup> studien. Denna indikation gäller användning vid kronisk hjärtsvikt klass II till IV enligt New York Heart Association (NYHA) med systolisk dysfunktion, hos patienter med sinusrytm med hjärtfrekvens  $\geq$  75 bpm, i kombination med standardbehandling inräknat behandling med betablockerare eller när betablockerare är kontraindicerat eller inte tolereras.

Den 30 april 2014 mottog EMA ett meddelande från innehavaren av godkännandet för försäljning om de preliminära resultaten av SIGNIFY<sup>3</sup> studien. SIGNIFY är en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp, placebokontrollerad, händelsestyrd studie som utformats för att testa hypotesen att hjärtfrekvenssänkning med ivabradin sänker frekvensen av kardiovaskulära händelser hos patienter med stabil kranskärlssjukdom. I denna studie användes högre doser med ivabradin än de som för närvarande rekommenderas i produktinformationen (startdos i SIGNIFY: 7,5 mg två gånger dagligen [5 mg två gånger dagligen om åldern > 75 år], som kan öka upp till 10 mg två gånger dagligen).

I hela populationen (n=19 102) påverkade inte ivabradin signifikant det primära sammansatta effektmåttet eller dess enskilda komponenter (kardiovaskulärt dödsfall och icke-fatal myokardinfarkt). I den i förväg specificerade undergruppen av patienter med symtomatisk angina (n=12 049) sågs dock en statistiskt signifikant ökning i primärt sammansatt effektmått (HR=1,18; 95-procentigt KI [1,03-1,35]). Även om de inte uppnådde statistisk signifikans sågs liknande trender för de enskilda komponenterna av kardiovaskulärt dödsfall och icke-fatal myokardinfarkt. Dessa fynd verkade motsäga fynd från tidigare ivabradin-studier på patienter med kranskärlssjukdom.

Eftersom undergruppen patienter med symtomatisk angina kan motsvara populationen av patienter för vilken en av behandlingsindikationerna för ivabradin för närvarande är godkänd, inledde Europeiska kommissionen den 8 maj 2014 ett förfarande enligt artikel 20 i

<sup>1</sup> Utvärdering av morbiditet-mortalitet av If-hämmaren ivabradin hos patienter med kranskärlssjukdom och vänsterkammardysfunktion.

<sup>2</sup> Systolisk hjärtsviktsbehandling med If-hämmaren ivabradin-prövning.

<sup>3</sup> Studie för bedömning av morbiditet-mortalitetsnyttan av If-hämmaren ivabradin hos patienter med kranskärlssjukdom.

förordning (EG) nr 726/2004 och bad myndigheten att bedöma ovanstående farhågor och deras påverkan på nytta-riskförhållandet för de centralt godkända läkemedlen Procoralan och Corlantor. Europeiska kommissionen bad myndigheten att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

### Vetenskaplig diskussion

Resultaten av SIGNIFY-studien publicerades<sup>4</sup> medan denna granskning pågick och diskuteras här nedan.

Det fanns ingen signifikant skillnad i incidensen av det primära effektmåttet mellan ivabradin-gruppen och placebogruppen (6,8 procent respektive 6,4 procent; HR=1,08, 95-procentigt KI [0,96 -1,20]; p=0,2). Det fanns heller inga signifikanta skillnader mellan de två grupperna i incidenserna av det primära sammansatta effektmåttets komponenter (död till följd av kardiovaskulära orsaker och icke-fatal myokardinfarkt). Inte heller i något av de sekundära effektmåtten sågs några signifikanta skillnader.

Flera i förväg specificerade undergruppsanalyser genomfördes och den enda identifierade signifikanta interaktionen utgjordes av incidensen av det primära sammansatta effektmåttet hos angina klass  $\geq$  II-patienter enligt Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Säkerhetsprofilen dominerades av biverkningar som redan beskrivits för läkemedlet, särskilt alla former av bradykardi (17,9 procent ivabradin mot 2,1 procent placebo) och fosfener (5,3 procent ivabradin mot 0,5 procent placebo). Förmaksflimmer inträffade hos 5,3 procent av patienterna som fick ivabradin mot 3,8 procent av patienterna som fick placebo.

Ivabradin, ett specifikt hjärtfrekvenssänkande läkemedel, har uppvisat symtomatisk förbättring av anginasymtom hos patienter med stabil kranskärlssjukdom. En stor studie på patienter med kranskärlssjukdom och vänsterkammardysfunktion (BEAUTIFUL-studien) kunde inte påvisa en nytta i form av kardiovaskulärt resultat. SIGNIFY-studien på patienter med kranskärlssjukdom utan klinisk hjärtsvikt med doser som var högre än de för närvarande godkända visade heller ingen nytta i form av kardiovaskulärt resultat, men påvisade en liten signifikant ökad risk på kardiovaskulärt resultat för patienter med symtomatisk angina i en i förväg specificerad analys. Då den absoluta risken utgår från 69 händelser är möjligheterna till ytterligare analyser begränsade för att identifiera de bidragande riskfaktorerna.

Även om det inte helt förklarar fynden verkar en bidragande orsak till den ökade risken för kardiovaskulära händelser vara den höga startdosen och maximala dosen i SIGNIFY-studien, som överskred den för närvarande godkända maximala dosen. Hos patienter som titrerats till den maximala dosen på 10 mg två gånger dagligen i SIGNIFY-studien (högre än det för närvarande godkända 7,5 mg två gånger dagligen) inträffade de flesta effektmått medan den högsta dosen tillfördes. Patienter som exponerats för 10 mg-dosen verkade löpa förhöjd risk för ett kardiovaskulärt effektmått jämfört med patienter som inte exponerats för 10 mg-dosen baserat på en tidsmodellutvärdering. Dessutom kan den högre dosen på 10 mg klargöra den högre incidensen av bradykardi under SIGNIFY-studien jämfört med andra stora studier med ivabradin, BEAUTIFUL och SHIFT. Patienter som exponerats för 10 mg-dosen jämfört med dem som inte exponerats för 10 mg-dosen uppvisade en högre risk för bradykardi (E=2,54 [1,54-4,82]), vilket stöds av uppgifter från två små parallellstudier som också använde 10 mg-dosen. Detta visar att den för närvarande godkända doseringen måste följas.

Även om en baseline-hjärtfrekvens på  $\geq$  70 bpm var ett inklusionskriterium i SIGNIFY-studien, visar data från BEAUTIFUL-studien på ett signifikant p-värde för interaktion för det primära sammansatta effektmåttet när patienter delas omkring 70 bpm-begränsningsnivån, även om en signifikant gynnsam effekt bara iaktogs för effektmåttet myokardinfarkt i undergruppen

---

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

hjärtfrekvens  $\geq 70$ . Att tillämpa en sådan begränsning baserat på data från BEAUTIFUL-studien är en lämplig åtgärd för att utesluta patienter som troligtvis löper högre risk.

Samtidig användning av diltiazem/verapamil (som också har en ytterligare hjärtfrekvenssänkande effekt) och starka CYP3A4-hämmare har också visats öka incidensen av bradykardihändelser och risken för myokardinfarkt. Samtidig behandling rekommenderas inte för närvarande men bör förstärkas till en kontraindikation för att minimera risken för kliniskt relevanta interaktioner.

Den ökade incidensen av bradykardi i förhållande till den ökade observerade kardiovaskulära risken medan behandling pågår med den högre initiala dosen och maximala dosen (som i SIGNIFY-studien), eller samtidigt diltiazem/verapamil eller starka CYP3A4-hämmare, visar att ingen större sänkning bör göras av hjärtfrekvensen. Detta stöds av vissa uppgifter som visar att en hjärtfrekvens  $< 50$  bpm är förknippad med en tendens mot en högre kardiovaskulär risk. Det är därför motiverat att avbryta eller nedtitrera ivabradin om hjärtfrekvensen sjunker under 50 bpm. Som säkerhetsåtgärd bör upptitrering endast ske om den initiala dosen är vältolererad och den vilande hjärtfrekvensen ligger kvar på över 60 bpm.

Andra faktorer kunde inte sättas i direkt samband med en högre kardiovaskulär risk.

Frekvensen av förmaksflimmer var högre än den aktuella beskrivningen i produktinformationen. Förmaksflimmer hade dock inget samband med den högre resultatrisken eftersom patienter med förmaksflimmer i förhållande till andelen patienter med ett efterföljande effektmått överensstämde mellan ivabradin och placebopatienterna. Informationen om övervakning av patienter avseende förmaksflimmer måste ändå förstärkas.

I en annan klinisk studie som utvärderade effekten av grapefruktjuice på ivabradins farmakokinetik sågs en måttlig interaktionsnivå vid ett intag av 600 ml som gavs som 200 ml tre gånger om dagen under 3 dagar med en 2,3 gånger ökad ivabradin-exponering. Eftersom det är viktigt att säkerställa att patienten inte exponeras för en högre dos med ivabradin än den rekommenderade, bör den nuvarande varningen om samtidigt intag av grapefruktjuice förstärkas för att undvika en potentiell farmakokinetisk interaktion.

Den gynnsamma effekten av symtomatisk förbättring av angina anses vara kliniskt relevant. Resultaten av SIGNIFY visar dock att produktinformationen måste uttryckligen ange att användningen av ivabradin till patienter med kranskärlssjukdom inte medför någon nytta på det kardiovaskulära resultatet och endast har en effekt på symtomen av angina pectoris.

Förutom för kranskärlssjukdom är ivabradin för närvarande även indicerat för behandling av kronisk hjärtsvikt på grundval av resultat från den tidigare SHIFT-studien. SIGNIFY-resultatens potentiella inverkan vid indikationen hjärtsvikt övervägdes, men de två populationerna skiljer sig väsentligt från varandra i fråga om underliggande hjärtfunktion och närvaro eller frånvaro av klinisk hjärtsvikt. En lägre dos och en annan titreringsmetod användes dessutom i SHIFT-studien jämfört med SIGNIFY-studien. Ingen av de faktorer som identifierades i SIGNIFY-studien påverkade den gynnsamma effekten av ivabradin som sågs i SHIFT-studien. Därför anses det att resultaten av SIGNIFY-studien totalt sett inte påverkar indikationen hjärtsvikt.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska utföra en studie av läkemedelsanvändning för att beskriva egenskaperna hos dem som använder ivabradin, samt beskriva användningsmönstren för ivabradin och hur väl åtgärderna för riskminimering följs. Detta kommer att vara en multinationell retrospektiv kohortstudie för insamling av data från journalutdrag (tabellgranskning) avseende patienter med kronisk stabil angina pectoris som sätts in på behandling med ivabradin i rutinemässig klinisk praxis i utvalda europeiska länder. Innehavaren av godkännande för försäljning ska inom avtalad tid lämna in det slutliga studieprotokollet för studien av läkemedelsanvändning. Eftersom den högre än godkända dosen som användes i SIGNIFY-studien inte helt förklarar fynden i studien ansågs det avgörande för nytta-riskförhållandet att bedöma ändamålsenligheten av de

nya åtgärderna för riskminimering, varför denna studie av läkemedelsanvändningen föreskrevs som ett krav för godkännandet för försäljning.

### **Åtgärder för riskminimering**

Produktinformationen till Corlentor och Procoralan reviderades för att täcka följande:

- Vid symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris ska behandling inledas hos patienter med hjärtfrekvens  $\geq 70$  bpm. Behandling ska avbrytas om symtomen på angina inte förbättras inom 3 månader.
- Förstärkningen av rekommendationen att inte överskrida godkänd dosering.
- Samtidig behandling med måttliga CYP3A4-hämmare med hjärtfrekvensreducerande egenskaper såsom diltiazem eller verapamil är nu kontraindicerat.
- Varningar har lagts till om mätning av hjärtfrekvens, avsaknad av nytta för kliniska resultat samt förmaksflimmer.
- Samtidig användning av grapefruktjuice rekommenderas inte längre till följd av potentialen för farmakokinetisk interaktion som leder till ökad exponering för ivabradin.

PRAC krävde en kompletterande åtgärd för riskminimering. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka ut ett DHPC-brev (Direct Healthcare Professional Communication) för att meddela förskrivarna om ändringarna i produktinformationen.

Dessutom ska en studie av läkemedelsanvändning utföras för att karakterisera användarna av ivabradin, användningsmönstren och bedöma hur väl åtgärderna för riskminimering följs.

### **Huvudsakliga slutsatser**

Baserat på de samlade data som bedömdes under förfarandet och på råden från den vetenskapliga rådgivande gruppen, fann PRAC att nytta-riskförhållandet för Procoralan/Corlentor är fortsatt gynnsamt med beaktande av ändringarna i produktinformationen och med förbehåll för de avtalade åtgärderna för riskminimering och kompletterande biverkningsbevakning.

## Skäl till rekommendationen

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat Procoralan och Corlentor (ivabradin) i förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, som inlets av Europeiska kommissionen.
- PRAC har granskat alla data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning om säkerheten och effekten för ivabradin, inräknat SIGNIFY-studiens resultat, samt åsikterna från den kardiologiska vetenskapliga rådgivande gruppen.
- PRAC noterade att uppgifterna från SIGNIFY-studien visade att ivabradin inte har en gynnsam effekt på kardiologiska resultat hos kranskärlspatienter utan klinisk hjärtsvikt, och därför är dess användning bara gynnsam för symtomatisk behandling.
- PRAC noterade även en liten men signifikant ökning av den kombinerade risken för kardiologisk död och icke-fatal myokardinfarkt i en undergrupp av patienter med symtomatisk angina i SIGNIFY-studien. Effektmåttets enskilda komponenter var inte signifikant förhöjda. Ivabradin var även förknippat med en signifikant högre risk för bradykardi. PRAC anser att den högre än godkända dosen som användes i SIGNIFY-studien inte helt förklarar dessa fynd.
- PRAC fann att de iakttagna ökade riskerna kan minimeras genom att förstärka rekommendationen att inte överskrida den godkända doseringen, med undantag för patienter med en vilande hjärtfrekvens < 70 bpm som troligtvis löper högre risk, och rekommenderade att behandlingen avbryts i frånvaro av förbättrade anginasymtom inom 3 månader och att samtidig användning av verapamil och diltiazem kontraindiceras.
- PRAC övervägde även data om incidensen av förmaksflimmer, som är högre än vad man tidigare insett, och drog slutsatsen att patienter som behandlas med ivabradin bör övervakas avseende uppkomst av förmaksflimmer för att minimera risken för förmaksflimmer. Om förmaksflimmer utvecklas under behandlingen bör nyttan och riskerna med fortsatt behandling med ivabradin nogga omprövas.
- PRAC drog slutsatsen att det finns kliniskt relevanta fördelar med den symtomatiska behandlingen av angina pectoris med ivabradin.

PRAC anser därför att nytta-riskförhållandet för ivabradin är fortsatt gynnsamt med beaktande av ändringarna i produktinformationen och med förbehåll för de avtalade åtgärderna för riskminimering och kompletterande biverkningsbevakning.

PRAC har därför rekommenderat ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Corlentor och Procoralan.

## **2. - Detaljerad förklaring av de vetenskapliga skillnaderna från PRAC:s rekommendationen**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation.

CHMP fann det nödvändigt att införa en kommentar i avsnitt 4.8 i produktresumén som återger incidensen av förmaksflimmer i SIGNIFY-studien. Kompletterande klargöranden infördes även i DHPC-brevet.

### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i de övergripande vetenskapliga slutsatserna av PRAC och anser att godkännandena för försäljning av Corlentor och Procoralan bör ändras.