

## **IV. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

### 1. - PRAC ajánlás

#### Háttér-információ

Az ivabradin egy szívritmust csökkentő szer, amely specifikusan hat a sinuscsomóra anélkül, hogy befolyásolná az intraatrialis, atrioventrikuláris vagy intraventrikuláris vezetési időket, a miokardiális kontraktilitást vagy a kamrai repolarizációt.

A Procoralan és a Corlentor (mindkettő ivabradint tartalmaz) forgalomba hozatalát 2005 októberében engedélyezték a következő indikációban: „krónikus stabil angina pectorisz tüneti kezelésére normális sinus ritmussal rendelkező betegeknél, akiknél a béta-blokkolók ellenjavallata vagy intoleranciája áll fenn”.

A kezdeti forgalomba hozatali engedélyezéseket követően elérhetővé vált tanulmányokból – beleértve a BEAUTIFUL-vizsgálatot<sup>1</sup> is – származó hatékonysági és biztonságossági adatok alapján a javallatot 2009 októberében kiterjesztették a béta-blokkolókkal való kombinációra olyan betegeknél, akik optimális dózis béta-blokkolóval inadekvát módon kontrollált anginában szenvednek, és akik szívritmusa >60/perc. Angina esetében az ivabradin szokásos javasolt kezdő dózisa napi kétszer 5 mg. Háromtól négy hétig tartó kezelést követően a terápiás választól függően az adag napi kétszer 7,5 mg-ra növelhető.

2012. februárban az Európai Unióban engedélyezték az ivabradint szívelégtelenség kezelésére a SHIFT<sup>2</sup> vizsgálat eredményei alapján. Szisztolés diszfunkcióval társuló, NYHA (New York Heart Association) II-IV stádiumú krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél javallt, akiknek szinuszritmusuk van és a szívfrekvenciájuk  $\geq 75$ /perc, béta-blokkolóval folytatott kezelést is tartalmazó standard kezeléssel kombinálva, vagy amikor a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg nem tolerálja azt.

2014. április 30-án az EMA kapott a forgalomba hozatali engedély jogosultjától egy közleményt a SIGNIFY<sup>3</sup> vizsgálat előzetes eredményeiről. A SIGNIFY vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, parallel csoportú, placebo-kontrollált, esemény-orientált vizsgálat, amelyet annak a hipotézisnek a tesztelésére terveztek, amely szerint az ivabradinnal történő szívritmuscsökkentés csökkenti a kardiovaszkuláris (cardiovascular, CV) események gyakoriságát a stabil koronária artéria betegségben (stable coronary artery disease, CAD) szenvedők körében. A vizsgálat során a termék tájékoztatóban jelenleg ajánlottnál magasabb ivabradin dózist alkalmaztak (kezdő dózis a SIGNIFY-ban: napi kétszer 7,5 mg [napi kétszer 5 mg, ha az életkor >75 év], amely napi kétszer 10 mg-ig emelhető).

A teljes populációban (n=19102) az ivabradinnak nem volt szignifikáns hatása sem az elsődleges összetett végpontra (primary composite endpoint, PCE), sem az egyes összetevőkre (CV halálozás és nem fatális miokardiális infarktus). A szimptomás anginában szenvedők (n=12049) előre meghatározott alcsoportjában azonban statisztikailag szignifikáns emelkedést figyeltek meg a perioperatív kardiovaszkuláris eseményekben (HR=1,18; 95%CI [1,03-1,35]). Bár a statisztikai szignifikanciát nem érte el, hasonló tendenciát figyeltek meg a CV halálozás és a nem fatális

<sup>1</sup> Az If-gátló ivabradin morbiditási és mortalitási adatainak értékelése koronáriabetegségben és balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegeknél.

<sup>2</sup> Szisztolés szívelégtelenség If-gátló ivabradinnal való kezelésének vizsgálata.

<sup>3</sup> Az If-gátló ivabradin morbiditási és mortalitási előnyeit a koronária artéria betegségben szenvedők körében felmérő vizsgálat.

miokardiális infarktus (MI) egyes összetevőire vonatkozóan. Ezek az eredmények ellentétesnek tűnnek a korábbi, CAD-betegekkel végzett ivabradin-vizsgálatok eredményeivel.

Mivel a szimptomás anginában szenvedők alcsoportja megfelelhet azon betegek populációjának, akiknél jelenleg jóváhagyott az ivabradin egy terápiás javallata, az Európai Bizottság 2014. május 8-án a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint eljárást indított, és felkérte az Ügynökséget a fenti aggályok és azoknak a Procoralan és Corlentor központilag engedélyezett gyógyszerkészítmények előny-kockázat profiljára való hatásának értékelésére. Az Európai Bizottság felkérte az Ügynökséget, hogy nyilvánítson véleményt ezen termékek forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására vonatkozóan.

### **Tudományos indoklás**

E felülvizsgálat már folyamatban volt, mikor a SIGNIFY vizsgálat eredményei publikálásra kerültek<sup>4</sup>, amelyek az alábbiakban megvitatásra kerülnek.

Nem volt szignifikáns különbség az elsődleges végpont gyakoriságában az ivabradin csoport és a placebo csoport között (6,8% és 6,4%, megfelelően; HR=1,08, 95% CI [0,96 -1,20]; p=0,2). Szintén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között az elsődleges összetett végpont tekintetében (CV okok és nem fatális MI miatti halálozás). Nem mutatkozott szignifikáns különbség a másodlagos végpontok között sem.

Számos elemzést végeztek előre meghatározott alcsoportokon, és az egyetlen azonosított szignifikáns interakció az elsődleges összetett végpont gyakoriságában volt a CCS (Canadian Cardiovascular Society)  $\geq$  II stádiumú betegek körében.

A biztonságossági profilt a termék kapcsán már leírt mellékhatások uralták, nevezetesen a bradikardia minden formája (17,9% ivabradin vs. 2,1% placebo) és foszfének jelentkezése (5,3% ivabradin vs. 0,5% placebo). Pitvarfibrilláció az ivabradin-kezelt betegek 5,3%-nál, míg a placebo-kezelt betegek 3,8%-nál jelentkezett.

Az ivabradin, ami egy speciális szívritmuscsoökkentő szer, az anginás tünetek javulását eredményezte stabil CAD-ban szenvedő betegeknél. Egy CAD-dal és balkamrai diszfunkcióval rendelkező betegekkkel végzett kiterjedt vizsgálat (BEAUTIFUL vizsgálat) nem mutatott ki kedvező hatást a CV kimenet szempontjából. A klinikai szívelégtelenség nélkül CAD-ban szenvedő betegekkkel végzett, a jelenleg ajánlottnál nagyobb dózist alkalmazó SIGNIFY vizsgálat szintén nem mutatott javulást a CV kimenetel vonatkozásában, de kis mértékű, szignifikáns kockázatemelkedést mutatott egy előre meghatározott elemzés során a tünetes anginában szenvedők CV kimenetele tekintetében. Mivel az abszolút kockázat 69 eseményen alapul, korlátozott a további elemzések lehetősége a közreműködő rizikófaktorok meghatározása céljából.

Bár nem magyarázza teljes mértékben az eredményeket, úgy tűnik, a CV események emelkedett kockázatához hozzájárul a SIGNIFY vizsgálatban alkalmazott magas kezdő és maximum dózis, amely meghaladta a jelenleg ajánlott maximum dózist. A SIGNIFY vizsgálatban a napi kétszer 10 mg maximumnál beállított dózis mellett (magasabb, mint a jelenleg ajánlott napi kétszer 7,5 mg) a legtöbb végpont a legmagasabb dózis mellett jelentkezett. A 10 mg dózist kapó betegeknek a CV végpont kockázata magasabb értéket mutatott a 10 mg dózist nem kapó betegekhez képest egy idő modell értékelés alapján. Továbbá a 10 mg magasabb dózis magyarázhatja a bradikardia gyakoribb előfordulását a SIGNIFY vizsgálat alatt, összehasonlítva más kiterjedt, ivabradinnal folytatott vizsgálatokkal, így a BEAUTIFUL-lal és a SHIFT-tel. A 10 mg dózist kapó betegek a bradikardia nagyobb kockázatát mutatták a 10 mg-nak ki nem tett betegekkel szemben (E=2,54 [1,54-4,82]), a megfigyelés két párhuzamosan folytatott vizsgálatból származik, amelyek szintén a 10 mg dózist alkalmazták. Ez rávilágít a jelenleg engedélyezett alkalmazás betartásának szükségességére.

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

Bár a  $\geq 70$ /perc kiindulási szívritmus a SIGNIFY vizsgálatban való részvétel feltétele volt, a BEAUTIFUL vizsgálat eredményei szignifikáns p-értéket jeleztek az elsődleges összetett végpontra vonatkozó interakció tekintetében a betegek 70/perc küszöbszint alapján történő elosztásakor, ugyanakkor szignifikánsan kedvező hatást csak az MI végpontra nézve figyeltek meg a  $\geq 70$  szívritmusú alcsoporthoz. Egy ilyen, a BEAUTIFUL vizsgálat eredményein alapuló küszöb felállítására ésszerű intézkedés a magasabb kockázatnak nagyobb valószínűséggel kitett betegek kizárása érdekében.

Diltiazem/verapamil egyidejű használata (amelyeknek szintén van szívritmuscsökkentő hatásuk) és erős CYP3A4-gátlók szintén emelik a bradikardia események gyakoriságát és az MI kockázatát. Egyidejű kezelés jelenleg nem javasolt, ezt azonban inkább ellenjavallattá kellene tenni a klinikailag releváns interakciók kockázatának minimalizálása érdekében.

A megnövekedett gyakoriságú bradikardia, amely a magasabb kezdeti és maximum dózisu kezeléssel járó emelkedett vizsgált CV kockázattal (mint a SIGNIFY vizsgálatban), vagy az egyidejű diltiazem/verapamillal vagy erős CYP3A4-gátlókkal kapcsolatos, azt jelzi, hogy a szívritmust nem szabad nagy mértékben csökkenteni. Ugyanezt támasztották alá azok az adatok, amelyek a  $< 50$ /perc szívritmusnak a magasabb CV-kockázat felé tartó tendenciához kötődését jelzik. Ezért az ivabradin adását meg kell szakítani vagy a dózist csökkenteni kell, ha a szívritmus 50/perc alá esik. Elővigyázatosságból csak abban az esetben történhet dóziszemelés, ha a kezdeti dózist a beteg jól tolerálta, és a nyugalmi szívritmus 60/perc fölött maradt.

Egyéb tényezők nem köthetők szorosan az emelkedett CV-kockázathoz.

A pitvarfibrilláció frekvenciája nagyobb volt a terméktájékoztatóban jelenleg leírtnál. Ugyanakkor nem volt összefüggés a pitvarfibrilláció és a magasabb kimeneteli kockázat között, mivel a pitvarfibrilláló betegek kapcsolata a későbbiekben végpontot elért betegek arányával hasonló volt az ivabradinnal és a placebóval kezelt betegekénél. Mindazonáltal a betegek pitvarfibrillációra történő információs monitorozása megerősítésre szorul.

Egy másik, a grapefruitlének az ivabradin farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelő klinikai vizsgálatban 600 ml bevétel mellett, amelyet napi háromszor 200 ml adagokban adtak 3 napon keresztül, mérsékelt interakciószintet figyeltek meg 2,3-szoros emelkedéssel az ivabradin expozíciójában. Figyelembe véve annak fontosságát, hogy a beteg ne legyen kitéve az ajánlottnál magasabb dózisu ivabradinnak, a jelenleg érvényben lévő figyelmeztetést a grapefruitlé egyidejű fogyasztásával kapcsolatban meg kell erősíteni a lehetséges farmakokinetikai interakciók elkerülése érdekében.

Az angina tüneti javulásának kedvező hatása klinikai jelentőségű. A SIGNIFY vizsgálat eredményei azonban rávilágítanak annak szükségességére, hogy a termék leírásban kifejtésre kerüljön az a tény, hogy a CAD-betegek számára az ivabradinnak nincs kedvező hatása a CV kimenetelre vonatkozóan, és az csak az angina pectoris tüneteit enyhíti.

Az ivabradin a CAD kezelése mellett jelenleg a krónikus szívelégtelenség kezelésében is javallt az előző SHIFT vizsgálat eredményei alapján. A SIGNIFY eredményeinek a szívelégtelenségben érvényes javallatokra gyakorolt lehetséges hatásait számba vették, de a két populáció alapvetően különbözött egymástól a mögöttes szívfunkciónak és a klinikai szívelégtelenség meglétének vagy hiányának tekintetében. Alacsonyabb dózist és másik dózisbeállítási módszert is alkalmaztak a SHIFT vizsgálatban a SIGNIFY vizsgálatmal való összehasonlításakor. A SIGNIFY vizsgálatban azonosított tényezők közül egy sem hatott ki az ivabradin SHIFT vizsgálatban megfigyelt kedvező hatására. Ezért a SIGNIFY vizsgálat eredményei összességében nem lesznek hatással a szívelégtelenségben érvényes javallatokra.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egy gyógyszerhasználati vizsgálatot fog folytatni az ivabradin használók jellemzőinek, valamint az ivabradinhasználat mintázatának és a

kockázatcsökkentő intézkedések betartásának leírására. Ez egy multinacionális retrospektív kohorsz vizsgálat lesz, amely egészségügyi dokumentációkból (grafikonelemzés) fog adatot gyűjteni krónikus stabil angina pektoriszban szenvedő, a klinikai gyakorlatban ivabradin-kezelésben részesülő betegek tekintetében a kijelölt európai országokban. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az elfogadott határidőn belül kell előterjesztenie a gyógyszerhasználati vizsgálat végső vizsgálati protokollját. Mivel a SIGNIFY vizsgálatban alkalmazott, az ajánltnál magasabb dózis nem magyarázza teljesen a vizsgálat eredményeit, az előny-kockázat profil felállításánál az új kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékelése kulcsfontosságú, és ezért ezt a gyógyszerhasználati vizsgálatot a forgalomba hozatali engedély feltételeként szabták.

### **Kockázatminimalizáló intézkedések**

A Corlenter és a Procoralan terméktájékoztatóját átdolgozták az alábbiak beillesztésével:

- A krónikus stabil angina pektorisz tüneti kezelése csak  $\geq 70$ /perc szívfrekvenciánál kezdhető el. Ha az angina tünetei 3 hónapon belül nem javulnak, a kezelést meg kell szakítani.
- Az engedélyezett alkalmazás túllépésének kerülését célzó ajánlás erősítése.
- Szívritmuscsökkentő tulajdonsággal rendelkező mérsékelt CYP3A4-gátlókkal, például diltiazemmal vagy verapamillal történő egyidejű kezelés jelenleg ellenjavallt.
- További figyelmeztetések a szívritmus mérésével, a kedvező klinikai kimenetek hiányával és a pitvarfibrillációval kapcsolatban.
- Grapefruitlé egyidejű fogyasztása ma már nem ajánlott az emelkedett ivabradin-expozíciót eredményező farmakokinetikai reakciók lehetsége miatt.

A PRAC egy további kockázatcsökkentő tevékenység bevezetését írta elő. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának terjesztenie kell egy egészségügyi szakembereknek szóló gyógyszerbiztonsági témájú levelet (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC), hogy tájékoztassa a gyógyszert felíró orvosokat a terméktájékoztató kiegészítéseiről.

Továbbá végezni kell egy gyógyszerhasználati vizsgálatot az ivabradint használók jellemzőinek és a használat mintázatának leírására, és a kockázatcsökkentő intézkedések betartásának felmérésére.

### **Átfogó következtetés**

Az eljárás során értékelt adatok összessége, valamint a tudományos tanácsadó csoporttól kapott tanács alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy figyelembe véve a terméktájékoztató módosításait, valamint a kockázatminimalizáló intézkedések és a további elfogadott farmakovigilanciai tevékenységek mellett az Procoralan/Corlenter előny-kockázat profilja kedvező marad.

## Az ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC az Európai Bizottság által a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárásban megvizsgálta a Procoralant és a Corlentort (ivabradin).
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által bemutatott összes, az ivabradin biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó adatot, beleértve a SIGNIFY vizsgálat eredményeit, valamint a kardiovaszkuláris tudományos tanácsadó csoport által kifejtett nézeteket.
- A PRAC megállapította, hogy a SIGNIFY vizsgálat eredményei szerint az ivabradin nem bír kedvező hatással a kardiovaszkuláris kimenetelre a klinikai szívelégtelenség nélküli koronária artéria betegségben szenvedők esetében, ezért csak tüneti kezelésként előnyös a használata.
- A PRAC a kardiovaszkuláris halálozás és a nem fatális miokardiális infarktus kombinált kockázatának kis mértékű, de szignifikáns emelkedését a SIGNIFY vizsgálat szimptomatikus anginában szenvedők alcsoportjában szintén megállapította. A végpont egyes összetevőit nem emelték szignifikánsan. Az ivabradint összefüggésbe hozták a bradikardia szignifikánsan nagyobb kockázatával is. A PRAC azon a véleményen van, hogy a SIGNIFY vizsgálatban alkalmazott, az ajánlottnál magasabb dózis nem magyarázza teljesen ezeket az eredményeket.
- A PRAC arra a véleményre jutott, hogy az engedélyezett alkalmazás túllépésének kerülését célzó ajánlás erősítésével, a <70/perc nyugalmi szívritmussal rendelkező, valószínűleg nagyobb kockázatnak kitett betegek kizárásával, az anginás tünetek 3 hónapon belüli javulásának hiányában a kezelés megszakításának ajánlásával és a varapamil és a diltiazem egyidejű használatának ellenjavallatával a megfigyelt kockázatemelkedés minimalizálható.
- A PRAC tovább vizsgálta az adatokat a pitvarfibrilláció gyakoriságáról, amely a korábban észleltnél magasabbnak bizonyult, és arra a következtetésre jutott, hogy az ivabradinnal kezelt betegeket monitorozni kell pitvarfibrilláció megjelenésére a pitvarfibrilláció kockázatának minimalizálása érdekében. Ha a kezelés alatt pitvarfibrilláció jelentkezik, az ivabradin-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait gondosan mérlegelni kell.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az angina pectorisz ivabradinnal folytatott tüneti kezelésének vannak klinikailag releváns előnyei.

A PRAC-nak ezért az a véleménye, hogy ha figyelembe veszik a terméktájékoztató módosításait, valamint a kockázatminimalizáló intézkedések és a további elfogadott farmakovigilanciai tevékenységek mellett az ivabradin előny-kockázat profilja pozitív marad.

Ezért a PRAC a Corlentor és a Procoralan forgalomba hozatali engedélye feltételeinek módosítását javasolta.

## **2. - A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata**

A PRAC ajánlás áttekintése után a CHMP egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával.

A CHMP szükségesnek találta a Termékjellemzők összefoglalása 4.8 pontjába egy olyan állítás beiktatását, amely utal a pitvarfibrilláció gyakoriságára a SIGNIFY vizsgálatban. További tisztázások szintén bevezetésre kerültek a DHPC-be.

### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlás megvizsgálását követően a CHMP egyetért a PRAC általános tudományos következtetéseivel, és azon a véleményen van, hogy a Corlantor és a Procoralan forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell.