

IV priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

1. - PRAC rekomendacija

Bendroji informacija

Ivabradinas – tai širdies ritmą lėtinantis vaistas, specifiskai veikiantis sinusinį mazgą, bet neveikiantis laidumo prieširdžiuose, atrioventrikulinio laidumo ir laidumo skilveliuose laiko, miokardo kontraktiškumo ir skilvelių repolarizacijos.

Procoralan ir Corlantor (abiejų vaistų sudėtyje yra ivabradino) rinkodaros leidimas suteiktas 2005 m. spalio mėn. pagal pacientams, kurių sinusinis ritmas nesutrikęs, bet kurie negali vartoti arba netoleruoja beta blokatorių, diagnozuotos lėtinės stabilios krūtinės anginos simptominio gydymo indikaciją.

2009 m. spalio mėn., remiantis veiksmingumo ir saugumo duomenimis iš tyrimų, užbaigtų po tai, kai buvo suteiktas pirmasis rinkodaros leidimas, įskaitant tyrimą BEAUTIFUL¹, indikacijų sąrašas buvo išplėstas – jis papildytas pacientų, kuriems krūtinės angina kontroliuoti nepakanka optimalios beta blokatoriaus dozės ir kurių širdies ritmas yra >60 tpm (tvinksnų per minutę), gydymo šio vaisto ir beta blokatoriaus deriniu indikacija. Sergant krūtinės angina, įprasta rekomenduojama pradinė ivabradino dozė yra 5 mg du kartus per parą (BID). Praėjus 3–4 gydymo savaitėms, atsižvelgiant į paciento atsaką į gydymą, vaisto dozę galima padidinti iki 7,5 mg du kartus per parą.

2012 m. vasario mėn., remiantis tyrimo SHIFT² rezultatais, Europos Sąjungoje patvirtinta ivabradino indikacija „širdies nepakankamumo gydymas“. Ši indikacija susijusi su vaisto vartojimu, kai paciento, kuriam diagnozuotas II–IV laipsnio (pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. NYHA) klasifikaciją) lėtinis širdies nepakankamumas su sistolinės funkcijos sutrikimu, sinusinis ritmas yra ≥75 tpm, kartu su standartiniais vaistais, įskaitant beta blokatorius, arba tais atvejais, kai pacientas negali vartoti arba netoleruoja beta blokatorių.

2014 m. balandžio 30 d. Europos vaistų agentūra (EMA) gavo rinkodaros leidimo turėtojo pranešimą apie preliminarius tyrimo SIGNIFY³ rezultatus. SIGNIFY – tai daugiacentris, atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, paralelinių grupių, placebo kontroliuojamas ir įvykiu grindžiamas tyrimas, atliktas siekiant patikrinti hipotezę, kad ivabradinu lėtinant pacientų, kurie serga stabilia vainikinių arterijų liga (VAL), širdies ritmą, sumažėja širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) reiškinių. Šiame tyrime vartotos ivabradino dozės buvo didesnės, nei šiuo metu preparato informaciniuose dokumentuose rekomenduojama dozė (pradinė vaisto dozė tyrime SIGNIFY – 7,5 mg du kartus per parą (5 mg du kartus per parą, jei pacientas vyresnis nei 75 metų); ją galima padidinti iki 10 mg du kartus per parą).

Vertinant visos populiacijos (n=19102) rezultatus nustatyta, kad ivabradinas neturėjo didelės įtakos pirminės sudėtinės vertinamosios baigties (PSVB) ar pavienių jos komponentų rodikliams (mirties dėl ŠKS sutrikimo ir nemirtino miokardo infarkto atvejų skaičiui). Tačiau iš anksto apibrėžtame simptomine krūtinės angina sergančių pacientų pogrupyje (n=12049) nustatytas statistiškai reikšmingas PSVB rodiklio padidėjimas (rizikos koeficientas (RK) –1,18; 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 1,03–1,35). Nors nustatytas pokytis nėra statistiškai reikšmingas, panašios tendencijos pastebėtos vertinant ir

1 If srovės inhibitoriumi ivabradinu gydomų pacientų, kuriems diagnozuota vainikinių arterijų liga ir kairiojo skilvelio disfunkcija, sergamumo ir mirtingumo vertinimas (angl. *Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*).

2 Sistolinio širdies nepakankamumo gydymo If srovės inhibitoriumi ivabradinu poveikio tyrimas (angl. *Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*).

3 Tyrimas If srovės inhibitoriaus teigiamam poveikiui vainikinių arterijų liga sergančių pacientų sergamumui ir mirtingumui įvertinti (angl. *Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease*).

pavienius komponentus – mirties dėl ŠKS sutrikimo ir nemirtino miokardo infarkto (MI) atvejus. Atrodytų, kad šie tyrimų rezultatai prieštarauja ankstesnių ivabradino tyrimų su VAL sergančiais pacientais rezultatams.

Atsižvelgdama į tai, kad simptomine krūtinės angina sergančių pacientų pogrupis gali būtų susijęs su pacientų, kuriems numatyta viena iš šiuo metu patvirtintų ivabradino terapinių indikacijų, populiacija, 2014 m. gegužės 8 d. Europos Komisija inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė agentūros įvertinti pirmiau minėtus nerimą keliančius klausimus ir jų poveikį centralizuotai įregistruotų vaistinių preparatų Procoralan ir Corlentor naudos ir rizikos santykiui. Europos Komisija paprašė agentūros pateikti savo nuomonę ir patarti, ar reikėtų panaikinti šių vaistinių preparatų rinkodaros leidimus, sustabdyti jų galiojimą, pakeisti jų sąlygas ar tiesiog palikti šiuos rinkodaros leidimus galioti.

Mokslinė diskusija

Tyrimo SIGNIFY rezultatai publikuoti⁴ šios peržiūros procedūros metu, jie aptariami toliau.

Reikšmingo reiškinį, kurie bendrai vertinami kaip pirminė vertinamoji baigtis, atvejų skaičiaus skirtumo tarp ivabradino ir placebo grupių nenustatyta (nustatyta atitinkamai 6,8 ir 6,4 % pacientų; RK: 1,08, 95 % PI: 0,96–1,20]; $p=0,2$). Reikšmingų pavienių PSVB komponentų (mirties dėl ŠKS sutrikimo ir nemirtino MI) atvejų skaičiaus skirtumų tarp šių dviejų grupių taip pat nenustatyta. Pagal antrines vertinamąsias baigtis reikšmingų skirtumų taip pat nenustatyta.

Atliktos kelios iš anksto apibrėžtos pogrupių analizės, ir nustatyta vienintelė reikšminga sąveika, t. y. sąsaja su reiškinį, kurie vertinami kaip PSVB, atvejų skaičiumi II ir didesnio laipsnio pagal Kanados kardiologų draugijos (angl. CCS) klasifikaciją krūtinės angina sergančių pacientų grupėje.

Vertinant saugumo charakteristikas, nustatyta daugiausia tokių nepageidaujamų reakcijų, kurios jau aprašytos preparato informaciniuose dokumentuose, ypač įvairių rūšių bradikardija (nustatyta 17,9 % ivabradiną ir 2,1 % placebo vartojusių pacientų) ir šviesos blyksniai (5,3 % ivabradiną ir 0,5 % placebo vartojusių pacientų). Prieširdžių virpėjimas (PV) pasireiškė 5,3 % ivabradiną ir 3,8 % placebo vartojusių pacientų.

Tyrimas parodė, kad ivabradinas – specifinis širdies ritmą lėtinantis vaistas – slopina stabilia VAL sergantiems pacientams pasireiškiančius simptomines krūtinės anginos simptomus. Atliekant didelį tyrimą su pacientais, kuriems diagnozuota VAL ir kairiojo skilvelio disfunkcija (tyrimą BEAUTIFUL), įrodyti teigiamo šio vaisto poveikio pacientams pagal pasekmes jų ŠKS nepavyko. Atliekant tyrimą SIGNIFY su VAL sergančiais pacientais, kuriems nenustatyta klinikinio širdies nepakankamumo ir kurie vaistą vartojo didesnėmis nei šiuo metu patvirtintos dozėmis, įrodyti teigiamo poveikio pacientams pagal pasekmes jų ŠKS taip pat nepavyko, bet, atlikus iš anksto apibrėžtą analizę, pagal pasekmes ŠKS simptomine krūtinės angina sergantiems pacientams nustatyta nedidelė, bet reikšminga padidėjusi rizika. Kadangi absoliučioji rizika grindžiama 69 reiškiniais, galimybių atlikti tolesnę analizę, kad būtų galima nustatyti rizikos veiksnius, dėl kurių šių reiškinį pavojus yra didesnis, yra nedaug.

Nors vien tuo negalima paaiškinti tyrimo rezultatų, atrodo, kad ŠKS reiškinį riziką padidino tyrimo SIGNIFY metu vartota didelė pradinė vaisto dozė ir didžiausia dozė, kuri buvo didesnė už šiuo metu patvirtintą didžiausią dozę. Tiriant pacientus, kuriems tyrimo SIGNIFY metu paskirta vaisto dozė buvo titruota iki didžiausios 10 mg BID dozės (t. y. didesnės, nei šiuo metu patvirtinta 7,5 mg BID), dauguma reiškinį, kurie buvo vertinami kaip vertinamosios baigtys, buvo nustatyti vartojant didžiausią vaisto dozę. Remiantis laiko modelio vertinimu, pacientams, kurie vartojo 10 mg dozę, buvo

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

iškilusi didesnė ŠKS reiškinio rizika, palyginti su pacientais, kurie 10 mg dozės nevartojo. Be to, didesnė 10 mg doze galėtų būti priežastis, dėl kurios tyrime SIGNIFY bradikardijos atvejų nustatyta daugiau, nei kituose dideliuose ivabradino tyrimuose BEAUTIFUL ir SHIFT. Palyginti su pacientais, kurie nevartojo 10 mg vaisto dozės, 10 mg dozę vartojusiems pacientams buvo iškilusi didesnė bradikardijos rizika ($E=2,54$; 1,54–4,82); tai patvirtina dviejų nedidelių paralelinių tyrimų, kurių metu vartota 10 mg dozė, duomenys. Tai patvirtina, kad būtina laikytis šiuo metu patvirtintų vaisto dozavimo nurodymų.

Nors ≥ 70 tpm širdies ritmas buvo vienas iš pacientų įtraukimo į tyrimą SIGNIFY kriterijų, tyrime BEAUTIFUL pacientus padalijus į grupes ties maždaug 70 tpm tyrimo riba, nustatyta reikšminga sąveikos su PSVB p reikšmė, nors reikšmingas teigiamas poveikis nustatytas tik pagal MI vertinamąją baigtį pacientų, kurių širdies ritmas buvo ≥ 70 , pogrupyje. Tokios tyrimo ribos taikymas remiantis tyrimo BEAUTIFUL duomenimis yra pagrįsta priemonė pacientams, kuriems vartojant šį vaistą tikriausiai iškilų didesnė rizika, atmesti.

Nustatyta, kad ivabradiną vartojant kartu su diltiazemu ir verapamilium (kurie taip pat turi papildomą širdies ritmą lėtinantį poveikį) ir stipriais CYP3A4 inhibitoriais, daugėja bradikardijos atvejų ir didėja MI pavojus. Šiuo metu gretutinis gydymas šiais vaistais nerekomenduojamas, tačiau siekiant sumažinti kliniškai svarbių sąveikų pavojų šį nurodymą reikėtų sugriežtinti ir pateikti kaip kontraindikaciją.

Iš padidėjusio bradikardijos atvejų skaičiaus, susijusio su nustatytu didesniu pavojumi ŠKS, kai vartojama didesnė pirminė vaisto dozė ir didžiausia dozė (kaip tyrime SIGNIFY) arba kartu vartojamas diltiazemas ir verapamilis arba stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, matyti, kad širdies ritmo negalima labai sulėtinti. Tai patvirtina ir kai kurie duomenys, iš kurių matyti, kad mažesnis nei 50 tpm širdies ritmas susijęs su didesnio pavojaus ŠKS tendencija. Todėl, jeigu širdies ritmas sulėtėja iki mažiau nei 50 tpm, gydymą ivabradinu pagrįstai galima nutraukti arba vaistą galima titruoti žemyn. Dėl atsargumo titruoti aukštyn galima tik jeigu pacientas gerai toleruoja pirminę dozę, o širdies ritmas ramybės būsenoje nenukrenta žemiau 60 tpm.

Kitų veiksnių nepavyko tiesiogiai susieti su didesniu pavojumi širdies ir kraujagyslių sistemai.

Prieširdžių virpėjimo (PV) dažnis buvo didesnis, nei šiuo metu nurodytas preparato informaciniuose dokumentuose. Tačiau PV nebuvo susijęs su didesniu pasekmių pavojumi, kadangi ivabradino ir placebo grupėse buvo maždaug tiek pat pacientų, kuriems pasireiškė PV, vertinant pagal pacientų, kuriems vėliau nustatytas kaip vertinamoji baigtis vertinamas reiškinys, dalį. Vis dėlto, reikia įtaigiau suformuluoti informaciją apie būtinybę stebėti, ar pacientams nepasireiškia PV.

Kitame klinikiniame tyrime, kuriame buvo vertinamas greipfrutų sulčių poveikis ivabradino farmakokinetikai, pacientams 3 dienas vartojant po 600 ml sulčių (tris kartus po 200 ml), nustatyta vidutinio stiprumo sąveika, dėl kurios ivabradino ekspozicija padidėjo 2,3 karto. Kadangi svarbu, kad pacientas gautų ne didesnę nei rekomenduojama ivabradino dozę, esamą įspėjimą dėl vaisto vartojimo kartu su greipfrutų sultimis reikia sugriežtinti, kad būtų išvengta galimos farmakokinetinės sąveikos.

Laikomasi nuomonės, kad teigiamas vaisto poveikis krūtinės anginos simptomams yra kliniškai svarbus. Tačiau tyrimo SIGNIFY rezultatai rodo, jog preparato informaciniuose dokumentuose būtina aiškiai nurodyti, kad gydymas ivabradinu nenaudingas VAL sergantiems pacientams pagal pasekmes ŠKS ir kad šis vaistas turės įtakos tik krūtinės anginos simptomams.

Be VAL, remiantis ankstesnio tyrimo SHIFT rezultatais, ivabradinas šiuo metu taip pat vartojamas pagal lėtinio širdies nepakankamumo gydymo indikaciją. Aptartas galimas tyrimo SIGNIFY rezultatų poveikis širdies nepakankamumo indikacijai, tačiau šios dvi pacientų populiacijos labai skiriasi pagal pirminę širdies funkciją ir pagal klinikinio širdies nepakankamumo buvimą arba nebuvimą. Be to, palyginti su tyrimu SIGNIFY, tyrime SHIFT buvo vartojama mažesnė vaisto dozė ir taikomas kitoks

vaisto titravimo metodas. Nė vienas iš tyrimo SIGNIFY metu nustatytų veiksmų neturėjo poveikio tyrimo SHIFT metu nustatytam teigiamam ivabradino poveikiui. Todėl laikomasi nuomonės, kad apskritai tyrimo SIGNIFY rezultatai neturi poveikio širdies nepakankamumo indikacijai.

Rinkodaros leidimo turėtojas atliks vaisto vartojimo tyrimą, kad ištirtų ivabradino vartotojų charakteristikas, taip pat ivabradino vartojimo ypatumus ir įvertintų, kaip laikomasi rizikos mažinimo priemonių. Tai bus daugiatautis, retrospektyvinis, kohortinis tyrimas, kurio metu bus renkami medicinos dokumentų suvestinių (schemos forma pateikiamų apžvalgų) duomenys apie lėtine stabilia krūtinės angina sergančius pacientus, kuriems atrinktose Europos šalyse pagal įprastą klinikinę praktiką pradedamas taikyti gydymas ivabradinu. Rinkodaros leidimo turėtojas turi iki sutarto termino pateikti galutinį vaisto vartojimo tyrimo protokolą. Kadangi tyrimo SIGNIFY rezultatų nepavyko visiškai paaiškinti tuo, kad tyrime buvo vartojama didesnė nei patvirtinta vaisto dozė, laikytasi nuomonės, jog, siekiant nustatyti naudos ir rizikos santykį, svarbiausia įvertinti naujų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, todėl reikalavimas atlikti šį vaisto vartojimo tyrimą nustatomas kaip rinkodaros leidimo galiojimo sąlyga.

Rizikos mažinimo priemonės

Corlantor ir Procoralan preparato informaciniai dokumentai pakoreguoti – į juos įtraukta ši informacija:

- Taikant simptominių lėtinės stabilios krūtinės anginos gydymą, šiuos vaistus galima skirti tik jei paciento širdies ritmas yra ≥ 70 tpm. Jeigu per 3 mėnesius krūtinės anginos simptomai nepalengvėja, gydymą reikia nutraukti.
- Griežtesnė rekomendacija neviršyti patvirtintos vaisto dozės.
- Kartu vartoti vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, kurie lėtina širdies ritmą, pvz., diltiazemą arba verapamilį nuo šiol nebegalima.
- Papildomi įspėjimai dėl širdies ritmo matavimo, nesamos naudos klinikiniam gydymo rezultatams ir prieširdžių virpėjimo.
- Dėl galimos farmakokinetinės sąveikos, dėl kurios padidėja ivabradino ekspozicija, nuo šiol vartoti šiuos vaistus kartu su greipfrutų sultimis nerekomenduojama.

PRAC pareikalavo imtis papildomų rizikos mažinimo priemonių. Rinkodaros leidimo turėtojas turi išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, informuojantį vaistus išrašančius sveikatos priežiūros specialistus apie preparato informacinių dokumentų pakeitimus.

Be to, turi būti atliktas vaisto vartojimo tyrimas ivabradino vartotojų charakteristikoms ir vartojimo ypatumams iširti ir įvertinti, kaip laikomasi rizikos mažinimo priemonių.

Bendroji išvada

Remdamasis procedūros metu įvertintų duomenų visuma ir mokslinių konsultacijų grupės patarimais, PRAC priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus, įgyvendinus rizikos mažinimo priemones ir vykdant sutartą papildomą farmakologinio budrumo veiklą, Procoralan ir Corlantor naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.

Priežastys, kuriomis pagrįsta rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Procoralan ir Corlantor (ivabradiną) pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą, kurią inicijavo Europos Komisija;
- PRAC peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis apie ivabradino saugumą ir veiksmingumą, įskaitant tyrimo SIGNIFY rezultatus, ir širdies ir kraujagyslių sistemos ekspertų mokslinių konsultacijų grupės nuomones;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad iš tyrimo SIGNIFY duomenų matyti, jog pagal pasekmes širdies ir kraujagyslių sistemai ivabradinas neturi teigiamo poveikio vainikinių arterijų liga sergantiems pacientams, kuriems nenustatyta klinikinio širdies nepakankamumo.
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į nedidelį, bet reikšmingą mirties dėl ŠKS sutrikimo ir nemirtino MI bendros rizikos padidėjimą tyrime SIGNIFY dalyvavusių simptomine krūtinės angina sergančių pacientų pogrupyje. Pavienių šios vertinamosios baigties komponentų rodikliai reikšmingai nepadidėjo. Ivabradinas taip pat buvo susijęs su reikšmingai padidėjusia bradikardijos rizika. PRAC nuomone, šių tyrimo rezultatų negalima paaiškinti vien tuo, kad tyrime SIGNIFY buvo vartojamos didesnės nei patvirtintos vaisto dozės.
- PRAC laikėsi nuomonės, kad nustatytą padidėjusią riziką galima sumažinti sugriežtinant rekomendaciją neviršyti patvirtintos vaisto dozės; į indikaciją neįtraukiant pacientų, kurių širdies ritmas ramybės būsenoje yra < 70 tpm ir kuriems rizika tikriausiai būtų didesnė; rekomenduojant nutraukti gydymą, jei krūtinės anginos simptomai nepalengvėja per 3 mėnesius; ir nurodant, kad kartu su šiuo vaistu negalima vartoti verapamilio ir diltiazemo.
- Toliau PRAC apsvaustė duomenis apie prieširdžių virpėjimo atvejų skaičių, kuris yra didesnis, nei pripažinta anksčiau, ir priėjo prie išvados, kad, siekiant sumažinti prieširdžių virpėjimo pavojų, reikia stebėti, ar ivabradinu gydomiems pacientams nepasireiškia prieširdžių virpėjimas. Jeigu prieširdžių virpėjimas išsivysto gydymo laikotarpiu, reikia dar kartą išsamiai įvertinti tolesnio gydymo ivabradinu teikiamą naudą ir keliamą riziką.
- PRAC priėjo prie išvados, kad simptominis krūtinės anginos gydymas ivabradinu teikia kliniškai reikšmingą naudą;

todėl PRAC laikosi nuomonės, kad, atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir įgyvendinus rizikos mažinimo priemones bei vykdant sutartą papildomą farmakologinio budrumo veiklą, ivabradino naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.

Dėl to PRAC rekomendavo keisti Corlantor ir Procoralan rinkodaros leidimo sąlygas.

2. - Išsamus PRAC rekomendacijos ir CHMP nuomonės mokslinių skirtumų paaiškinimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritarė bendrosioms mokslinėms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje būtina nurodyti tyrime SIGNIFY nustatytą prieširdžių virpėjimo atvejų skaičių. Papildomi paaiškinimai įtraukti ir į tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams.

CHMP nuomonė

Apsvarstęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria bendrosioms PRAC mokslinėms išvadoms ir laikosi nuomonės, kad Corlentor ir Procoralan rinkodaros leidimus reikia iš dalies pakeisti.