

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

1. - Rakkomandazzjoni tal-PRAC

Informazzjoni ta' sfond

Ivabradine huwa sustanza li tnaqqas ir-ritmu tat-taħbit tal-qalb b'effett speċifiku fuq in-nodi tas-sinus b'ebda effett fuq il-ħin intra-atrijali, atrijuventrikulari jew intraventrikulari, mingħajr effett fuq l-għafis mijokardijaku jew fuq ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari.

Procoralan u Corlentor (li t-tnejn fihom ivabradine) ingħataw awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq f'Ottubru 2005 għall-indikazzjoni "kura sintomatika ta' angina pectoris kronika stabbli f'pazjenti b'ritmu tas-sinus normali, li jkollhom kontraindikazzjoni jew intolleranza għal imblokkaturi tar-ricetturi beta".

Abbażi tad-dejta dwar l-effiċjenza u s-sigurtà mill-istudji li saru disponibbli wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali li tinkludi l-istudju¹ BEAUTIFUL, l-indikazzjoni kienet estiża f'Ottubru 2009 biex tinkludi l-kombinazzjoni ma' imblokkaturi tar-ricetturi beta f'pazjenti li l-angina tagħhom hija kkontrollata b'mod inadegwat b'doża ta' imblokkaturi tar-ricetturi beta ottimali u li r-rata tat-taħbit tal-qalb tagħhom hija >60 bpm. Fl-angina, id-doża tal-bidu rakkomandata normalment ta' ivabradine hija 5 mg darbtejn kuljum (b.i.d.). Wara tlieta sa erba' ġimgħat ta' kura, id-doża tista' tiżdied għal 7.5 mg darbtejn kuljum skont ir-reazzjoni terapewtika.

Fi Frar 2012, ivabradine kien approvat għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb fl-Unjoni Ewropea abbażi tar-riżultati tal-istudju² SHIFT. Din l-indikazzjoni tikkonċerna l-użu fil-klassi II sa IV tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (New York Heart Association (NYHA)) ta' insuffiċjenza tal-qalb kronika b'disfunzjoni sistolika, f'pazjenti f'ritmu tas-sinus b'rata tat-taħbit tal-qalb ta' ≥ 75 bpm, flimkien ma' terapija standard li tinkludi terapija b'imblokkaturi tar-ricetturi beta jew meta t-terapija b'imblokkaturi tar-ricetturi beta hija kontraindikata jew mhux ittollerata.

Fit-30 ta' April 2014, l-MAH bagħat komunikazzjoni lill-EMA dwar ir-riżultati preliminari tal-Istudju SIGNIFY³. SIGNIFY huwa studju mmexxi mill-avvenimenti, ikkontrollat bi placebo, ta' grupp parallel, double-blind, każwali, multicentriku li kien imfassal biex jittestja l-ipoteżi li t-tnaqqis fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb b'ivabradine jnaqqas ir-rati ta' avvenimenti kardjovaskulari (CV) f'pazjenti b'marda tal-arterja koronarja (CAD) stabbli. Dan l-istudju uża doži ta' ivabradine oġġla minn dawk irrakkomandati attwalment fl-informazzjoni dwar il-prodott (doża ta' bidu f'SIGNIFY: 7.5 mg darbtejn kuljum [5 mg darbtejn kuljum għal età ta' >75 sena], li tista' tiżdied sa 10 mg darbtejn kuljum).

Fil-popolazzjoni kollha (n=19102), ivabradine ma affettwax b'mod sinifikanti il-punt aħħari kompost primarju (PCE) jew il-komponenti individwali tiegħu (mewt minħabba CV u infart mijokardijaku mhux fatali). Madankollu, fis-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti b'angina sintomatika (n=12049), kienet osservata żieda statistikament sinifikanti fil-PCE (HR=1.18; 95%CI [1.03-1.35]). Ghalkemm ma laħqux sinifikat statistiku, kienu osservati xejriet simili għall-komponenti individwali ta' mewt minħabba CV u infart mijokardijaku (MI) mhux fatali. Dawn is-sejbiet jidheru kontradittorji ma' sejbiet minn studji preċedenti dwar ivabradine f'pazjenti b'CAD.

1 Evalwazzjoni tal-morbidity u l-mortalità tal-inibitur If ivabradine f'pazjenti b'mard koronarju u disfunzjoni ventrikulari tax-xellug.

2 Kura għal Insuffiċjenza tal-Qalb sistolika bil-Prova tal-inibitur If ivabradine.

3 SIGNIFY li jivvaluta l-benefiċċji tal-morbidity u l-mortalità tal-inibitur If ivabradine f'pazjenti b'mard tal-arterja koronarja.

Peress li s-sottogrupp ta' pazjenti b'angina sintomatika jista' jikkorrispondi għall-popolazzjoni ta' pazjenti għal liema attwalment hija approvata waħda mill-indikazzjonijiet terapewtiċi għal ivabradine, il-Kummissjoni Ewropea fit-8 ta' Mejju 2014 bdiet proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 u talbet lill-Aġenzija biex tivvaluta t-tħassib ta' hawn fuq u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali awtorizzati ċentralment Procoralan u Corlentor. Il-Kummissjoni Ewropea talbet lill-Aġenzija biex tagħti l-fehma tagħha dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiża jew irtirata.

Diskussjoni xjentifika

Ir-riżultati tal-istudju SIGNIFY kienu ppubblikati⁴ waqt li din ir-reviżjoni kienet għadha għaddejja u huma diskussi hawn taħt.

Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti fl-inċidenza tal-punt aħħari primarju bejn il-grupp ta' ivabradine u l-grupp ta' placebo (6.8% u 6.4%, rispettivament; HR=1.08, 95% CI [0.96 -1.20]; p=0.2). Lanqas ma kien hemm xi differenza sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi fl-inċidenzi tal-komponenti tal-punt aħħari primarju (mewt minn kawżi CV u MI mhux fatali). Lanqas ma għet osservata xi differenza sinifikanti fi kwalunkwe punt aħħari sekondarju.

Twettqu diversi analizijiet ta' sottogruppi speċifikati minn qabel u l-unika interazzjoni sinifikanti identifikata kienet fl-inċidenza tal-punt aħħari kompost primarju f'pazjenti tal-klassi \geq II tas-Socjetà Kardjovaskulari Kanadiża (CCS) tal-angina.

Il-profil tas-sigurtà kien iddominat minn reazzjonijiet avversi diġà deskritti għall-prodott, b'mod partikolari l-forom kollha ta' bradikardija (17.9% ivabradine meta mqabbel ma' 2.1% placebo) u fosfeni (5.3% ivabradine meta mqabbel ma' 0.5% placebo). Fibrillazzjoni atrijali (AF) seħħet f'5.3% tal-pazjenti li jieħdu ivabradine meta' mqabbel ma' 3.8% tal-pazjenti li jieħdu placebo.

Ivabradine, sustanza speċifika li tnaqqas ir-rata tat-taħbit tal-qalb, wera titjib sinifikanti fis-sintomi tal-angina f'pazjenti b'CAD stabbli. Studju kbir f'pazjenti b'CAD u disfunzjoni ventrikulari tax-xellug (studju BEAUTIFUL) ma setax juri benefiċċju f'termini ta' riżultat CV. Lanqas l-istudju SIGNIFY f'pazjenti b'CAD mingħajr insuffiċjenza tal-qalb klinika li jużaw dozi ogħla milli approvata attwalment, ma wera xi benefiċċju f'termini ta' riżultat CV, iżda wera żieda sinifikanti żgħira fir-riskju ta' riżultat CV għal pazjenti b'angina sintomatika f'analizi speċifikata minn qabel. Peress li r-riskju assolut huwa bbażat fuq 69 avveniment, il-possibiltajiet għal analizi ulterjuri biex jiġu identifikati l-fatturi ta' riskju kontribwenti huma limitati.

Għalkemm ma jispjegax b'mod sfiż is-sejbiet, kontributor għaż-żieda fir-riskju ta' avvenimenti CV jidher li huwa d-doża ta' bidu għolja u d-doża massima użata fl-istudju SIGNIFY, li taqbeż id-doża massima approvata attwalment. F'pazjenti titrati sad-doża massima ta' 10 mg b.i.d. fl-istudju SIGNIFY (ogħla mid-doża approvata attwalment ta' 7.5 mg b.i.d.), il-biċċa l-kbira tal-punti aħħarin seħħew waqt li dawn kienu fuq l-ogħla doża. Il-pazjenti esposti għad-doża ta' 10 mg dehru li kienu f'riskju akbar ta' punt aħħari CV meta mqabbla ma' pazjenti li ma kinux esposti għad-doża ta' 10 mg abbażi ta' evalwazzjoni tal-mudell ta' żmien. Barra minn hekk, id-doża ogħla ta' 10 mg tista' tiċċara l-inċidenza ogħla ta' bradikardija matul l-istudju SIGNIFY meta mqabbla ma' studji kbar oħra b'ivabradine, BEAUTIFUL u SHIFT. Il-pazjenti esposti għal doża ta' 10 mg meta mqabbel ma' dawk esposti għal 10 mg urew riskju ogħla għal bradikardija ($E=2.54$ [1.54-4.82]), osservazzjoni appoġġjata minn dejta minn żewġ studji paralleli żgħira li jużaw ukoll id-doża ta' 10 mg. Dan jenfasizza l-ħtieġa li jkun hemm konformità mal-pożoloġija awtorizzata attwalment.

Għalkemm ir-rata tat-taħbit tal-qalb fil-linja bażi \geq 70 bpm kienet kriterju ta' inkluzjoni fl-istudju SIGNIFY, id-dejta mill-istudju BEAUTIFUL tindika valur-p sinifikanti għall-interazzjoni għall-punt

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

aħhari kompost primarju meta l-pazjenti jinqasmu madwar il-livell tal-valur ta' limitu ta' 70 bpm, għalkemm effett ta' benefiċċju sinifikanti kien osservat biss għall-punt aħhari ta' MI fis-sottogrupp ta' rata tat-taħbit tal-qalb ta' ≥ 70 . L-applikazzjoni ta' tali valur ta' limitu abbażi ta' dejta mill-istudju BEAUTIFUL hija miżura raġonevoli biex jiġu esklużi pazjenti li x'aktarx ikunu f'riskju ogħla.

L-użu konkomitanti ta' diltiazem/verapamil (li wkoll għandhom effett addizzjonali ta' tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb) u inibituri qawwija ta' CYP3A4 wera wkoll li jżid l-inċidenza ta' avvenimenti ta' bradikardija u r-riskju ta' MI. Il-kura konkomitanti attwalment mhijiex rakkomandata iżda din għandha tissaħħaħ għal kontraindikazzjoni biex jitnaqqas ir-riskju ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-inċidenza akbar ta' bradikardija b'rabta ma' żieda fir-riskju CV osservat waqt kura b'doża tal-bidu ogħla u doża massima (bħal fl-istudju SIGNIFY), jew diltiazem/verapamil konkomitanti jew inibituri qawwija ta' CYP3A4, tindika li r-rata tat-taħbit tal-qalb ma għandhiex titnaqqas b'mod estensiv. Dan huwa appoġġjat ulterjorment minn xi dejta li tindika li rata tat-taħbit tal-qalb < 50 bpm hija assoċjata ma' xejra ta' riskju CV ogħla. Għalhekk, huwa gġustifikat li ivabradine jitwaqqaf jew jiġi titrat 'l isfel jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb tinżel taħt il-50 bpm. Bħala prekawzjoni, titrazzjoni 'l fuq għandha sseħħ biss jekk id-doża inizjali tkun ittollerata sew u r-rata tat-taħbit tal-qalb fi stat mistrieħ tibqa' aktar minn 60 bpm.

Fatturi oħra jaf ma jkunux relatati direttament ma' riskju CV ogħla.

Il-frekwenza ta' fibrillazzjoni tal-atriju (AF) kienet ogħla milli deskritt attwalment fl-informazzjoni dwar il-prodott. Madankollu, l-AF ma kinitx relatata mar-riskju ta' riżultat ogħla peress li l-pazjenti b'AF b'rabta mal-proporzjon ta' pazjenti b'punt aħhari sussegwenti kien simili kemm għal pazjenti ta' ivabradine kif ukoll ta' placebo. Madankollu, is-sorveljanza tal-informazzjoni tal-pazjenti għal AF jeħtieġ li tissaħħaħ.

Fi studju kliniku ieħor li jevalwa l-impatt tal-meraġ tal-grejpfrut fuq il-farmakokinetika ta' ivabradine, b'teħid ta' 600 ml mogħtija bħala 200 ml tliet drabiet kuljum għal 3 ijiem, ġie osservat livell ta' interazzjoni moderata b'żieda ta' 2.3 darbiet fl-esponiment għal ivabradine. Fid-dawl tal-importanza li jiġi żgurati li l-pazjenti ma jiġux esposti għal doża ta' ivabradine li hija ogħla minn dik rakkomandata, it-twissija eżistenti attwali dwar it-teħid konkomitanti tal-meraġ tal-grejpfrut għandha tissaħħaħ biex tiġi evitata interazzjoni farmakokinetika potenzjali.

L-effett ta' benefiċċju ta' titjib sintomatiku tal-aġina jitqies ta' rilevanza klinika. Madankollu, ir-riżultati ta' SIGNIFY jenfasizzaw il-ħtieġa li fl-informazzjoni dwar il-prodott jintqal b'mod esplicitu li l-użu ta' ivabradine f'pazjenti b'CAD ma għandu l-ebda benefiċċju fuq ir-riżultati CV u ser ikollu effett biss fuq is-sintomi ta' aġina pectoris.

Minbarra s-CAD, ivabradine attwalment huwa indikat ukoll għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb kronika abbażi tar-riżultati mill-istudju SHIFT preċedenti. L-impatt potenzjali tar-riżultati ta' SIGNIFY fl-indikazzjoni ta' insuffiċjenza tal-qalb kien ikkunsidrat, iżda ż-żewġ popolazzjonijiet huma sostanzjalment differenti f'termini ta' funzjoni kardijaka sottostanti u l-preżenza jew in-nuqqas ta' insuffiċjenza tal-qalb klinika. Barra minn hekk, fl-istudju SHIFT intużat doża aktar baxxa u metodu ta' titrazzjoni differenti meta mqabbel mal-istudju SIGNIFY. L-ebda wieħed mill-fatturi identifikati fl-istudju SIGNIFY ma kellu impatt fuq l-effett ta' benefiċċju ta' ivabradine osservat fl-istudju SHIFT. Għalhekk huwa kkunsidrat li globalment, ir-riżultati tal-istudju SIGNIFY ma għandhomx impatt fuq l-indikazzjoni ta' insuffiċjenza tal-qalb.

L-MAH ser iwettaq studju ta' utilizzazzjoni tal-medicina biex jiddeskrivi l-karatteristiċi tal-utenti ta' ivabradine, kif ukoll biex jiddeskrivi l-mudelli ta' użu ta' ivabradine u l-konformità mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Dan ser ikun studju ta' koorti retrospettiv multinazzjonali li ser jiġbor dejta minn estrazzjoni ta' rekords mediċi (reviżjoni taċ-ċarts) għal pazjenti b'aġina pectoris kronika stabbli li jibdeu kura b'ivabradine fi prattika klinika ta' rutina f'pajjiżi Ewropej magħżula. L-

MAH huwa mitlub li sal-perjodi ta' żmien miftiehma, jissottometti l-protokoll tal-istudju finali tal-istudju ta' utilizzazzjoni tal-medicina. Minħabba l-fatt li d-doża oġġla milli approvata użata fl-istudju SIGNIFY ma spjegatx b'mod sħiħ is-sejbiet tal-istudju, kien ikkunsidrat essenzjali għall-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju li tiġi vvalutata l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju l-godda u għalhekk dan l-istudju ta' utilizzazzjoni tal-medicina huwa impost bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju

L-Infurmazzjoni dwar il-Prodott għal Corlenter u Procoralan kienet irriveduta biex tinkludi dan li ġej:

- F'kura sintomatika ta' angina pectoris kronika stabbli, il-kura għandha tinbeda biss f'pazjenti b'HR ≥ 70 bpm. Il-kura għandha titwaqqaf jekk is-sintomi tal-angina ma jitjebux fi żmien 3 xhur.
- It-tisħiħ tar-rakkomandazzjoni biex ma tinqabiżx il-pożoloġija awtorizzata.
- Il-kura konkomitanti b'inibituri moderati ta' CYP3A4 bi proprjetajiet ta' tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb bħal diltiazem jew verapamil issa hija kontraindikata.
- Ġew miżjuda twissijiet dwar il-kejl tar-rata tat-taħbit tal-qalb, in-nuqqas ta' benefiċċju fuq ir-riżultati kliniċi, u l-fibrillazzjoni atrijali.
- L-użu konkomitanti tal-meraġ tal-grejpfrut issa mhuwiex rakkomandat minħabba l-potenzjal għal interazzjoni farmakokinetika li twassal għal żieda fl-esponiment għal ivabradine.

Il-PRAC talab attività ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali. L-MAH għandu jqassam Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (DHPC) biex jinforma lil min jikteb ir-riċetti mediċi dwar l-emendi fl-infurmazzjoni dwar il-prodott.

Barra minn hekk, għandu jitwettaq studju ta' utilizzazzjoni tal-mediċina biex jiddeskrivi l-karatteristiċi tal-utenti ta' ivabradine, il-mudelli ta' użu u jivvaluta l-konformità mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Konklużjoni ġenerali

Abbażi tat-totalità tad-dejta vvalutata matul il-proċedura u abbażi tal-parir mill-Grupp Konsulattiv Xjentifiku, il-PRAC ikkunkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju ta' Procoralan/Corlenter jibqa' wieħed favorevoli, meta jitqiesu l-emendi fl-infurmazzjoni dwar il-prodott u soġġett għall-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza miftiehma.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni

Billi

- II-PRAC qies Procoralan u Corlentor (ivabradine) fil-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, li nbdiet mill-Kummissjoni Ewropea.
- II-PRAC irveda d-dejta kollha pprezentata mill-MAH dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivabradine, li tinkludi r-riżultati tal-istudju SIGNIFY, kif ukoll il-fehmiet espressi mill-grupp konsultattiv xjentifiku kardjovaskulari.
- II-PRAC innota li d-dejta mill-istudju SIGNIFY uriet li ivabradine ma għandux effett ta' benefiċċju fuq ir-riżultati kardjovaskulari f'pazjenti tal-arterja koronarja mingħajr insuffiċjenza tal-qalb klinika, u għalhekk l-użu tiegħu huwa ta' benefiċċju biss għal kura sintomatika.
- II-PRAC innota wkoll żieda żgħira iżda sinifikanti tar-riskju kkombinat ta' mewt kardjovaskulari u infart mijokardijaku mhux fatali f'sottogrupp ta' pazjenti b'angina sintomatika fl-istudju SIGNIFY. Il-komponenti individwali tal-punt aħhari ma ždidux b'mod sinifikanti. Ivabradine kien assoċjat ukoll ma' riskju sinifikament ogħla ta' bradikardija. Il-PRAC huwa tal-fehma li d-doża ogħla milli approvata uzata fl-istudju SIGNIFY ma tispjegax b'mod sħiħ dawn is-sejbiet.
- II PRAC qies li r-riskji akbar osservati jistgħu jiġu minimizzati billi tissaħħaħ ir-rakkomandazzjoni biex ma tinqabiżx il-pożoloġija awtorizzata, bl-esklużjoni ta' pazjenti b'rata tat-taħbit tal-qalb fi stat mistrieħ <70 bpm li x'aktarx ikunu f'riskju akbar, filwaqt li jirrakkomanda t-twaqqif tal-kura fin-nuqqas ta' titjib fis-sintomi tal-angina fi żmien 3 xhur u jagħmel kontraindikazzjoni dwar l-użu konkomitanti ta' verapamil u diltiazem.
- II-PRAC ikkunsidra wkoll dejta dwar l-inċidenza ta' fibrillazzjoni atrijali, li hija ogħla milli rikonoxxut preċedentement, u kkonkluda li l-pazjenti kkurati b'ivabradine għandhom jiġu ssorveljati għall-okkorrenza ta' fibrillazzjoni atrijali biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' fibrillazzjoni atrijali. Jekk waqt il-kura tiżviluppa fibrillazzjoni atrijali, il-benefiċċji u r-riskji tat-tkomplija tal-kura b'ivabradine għandhom jerġgħu jiġu kkunsidrati bir-reqqa.
- II-PRAC ikkonkluda li hemm benefiċċji klinikament rilevanti għall-kura sintomatika ta' angina pectoris b'ivabradine.

II-PRAC huwa għalhekk tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ivabradine jibqa' wieħed favorevoli, meta jitqiesu l-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u soġġett għall-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza maqbula.

Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Corlentor u Procoralan.

2. - Spjegazzjoni ddettaljata tad-differenzi xjentifiċi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet xjentifiċi ġenerali għar-rakkomandazzjoni.

Is-CHMP hass il-ħtieġa li jintroduċi dikjarazzjoni fis-sezzjoni 4.8 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott li tirrifletti l-inċidenza tal-fibrillazzjoni atrijali fl-istudju SIGNIFY. Ġew introdotti wkoll kjarifiki addizzjonali fid-DHPC.

II-Fehma tas-CHMP

Wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali mill-PRAC u huwa tal-fehma li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Corlontor u Procoralan għandhom jiġu varjati.