

Příloha IV

Vědecké závěry

Vědecké závěry

1. - Doporučení výboru PRAC

Podkladové informace

Ivabradin je látka snižující srdeční frekvenci se specifickým účinkem na sinusový uzel bez účinku na dobu intraatriálního, atrioventrikulárního nebo intraventrikulárního vedení, kontraktilitu myokardu nebo repolarizaci komor.

Přípravkům Procoralan a Corlentor (oběma obsahujícím ivabradin) bylo v říjnu 2005 uděleno rozhodnutí o registraci pro indikaci „symptomatická léčba chronické stabilní anginy pectoris u pacientů s normálním sinusovým rytmem, u kterých jsou kontraindikovány nebo nejsou tolerovány betablokátory“.

Na základě údajů o účinnosti a bezpečnosti ze studií, které se objevily po výchozím rozhodnutí o registraci, včetně studie BEAUTIFUL¹, byla indikace v říjnu 2009 rozšířena tak, aby zahrnovala kombinaci s betablokátořem u pacientů, u nichž není angina pectoris dostatečně kontrolována optimální dávkou betablokátořů a u nichž je srdeční frekvence > 60 tepů/min. Obvyklá doporučená počáteční dávka ivabradinu u anginy pectoris je 5 mg dvakrát denně (b.i.d.). Dávka může být po třech až čtyřech týdnech léčby zvýšena na 7,5 mg dvakrát denně v závislosti na terapeutické odpovědi.

Ivabradin byl na základě výsledků studie SHIFT² v únoru 2012 v Evropské unii schválen k léčbě srdečního selhání. Tato indikace se týká použití u chronického srdečního selhání třídy NYHA (New York Heart Association) II až IV se systolickou dysfunkcí, u pacientů se sinusovým rytmem se srdeční frekvencí ≥ 75 tepů/min, v kombinaci se standardní terapií včetně terapie betablokátořem nebo v případech, kdy je terapie betablokátořem kontraindikována nebo není snášena.

Dne 30. dubna 2014 obdržela agentura EMA od držitele rozhodnutí o registraci vyrozumění o předběžných výsledcích studie SIGNIFY³. Studie SIGNIFY je multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami vyvolaná událostmi, která byla navržena k testování hypotézy, zda snížení srdeční frekvence ivabradinem snižuje míru kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční. V této studii se používaly vyšší dávky ivabradinu, než jsou dávky v současné době doporučené v informacích o přípravku (počáteční dávka ve studii SIGNIFY: 7,5 mg dvakrát denně [5 mg dvakrát denně u osob starších 75 let], která mohla být zvýšena až na 10 mg dvakrát denně).

V celé populaci (n=19 102) ivabradin významně neovlivňoval primární složený cílový parametr ani jeho jednotlivé složky (kardiovaskulární úmrtí a nefatální infarkt myokardu). V předem specifikované podskupině pacientů se symptomatickou anginou pectoris (n=12 049) byl nicméně pozorován statisticky významný vzestup primárního složeného cílového parametru (HR=1,18; 95% CI [1,03–1,35]). Podobné trendy byly pozorovány u jednotlivých složek kardiovaskulárního úmrtí a nefatálního infarktu myokardu, nedosahovaly ale statistické významnosti. Zdá se, že tato zjištění odporují zjištěním z předchozích studií s ivabradinem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Vzhledem k tomu, že podskupina pacientů se symptomatickou anginou pectoris může odpovídat populaci pacientů, pro které je v současné době schválena jedna z terapeutických indikací

1 Hodnocení morbiditoy-mortality u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a dysfunkcí levé komory léčených inhibitorem If kanálů ivabradinem.

2 Studie léčby systolického srdečního selhání pomocí inhibitoru If kanálů ivabradinu.

3 Studie hodnotící přínosy u morbiditoy-mortality u inhibitoru If kanálů ivabradinu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

ivabradinu, zahájila dne 8. května 2014 Evropská komise postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala agenturu o přezkoumání výše uvedených obav a jejich vlivu na poměr přínosů a rizik centrálně registrovaných léčivých přípravků Procoralan a Corlentor. Evropská komise požádala agenturu o vyjádření stanoviska ohledně toho, zda má být rozhodnutí o registraci pro tyto přípravky zachováno, pozměněno, pozastaveno či staženo.

Vědecká diskuze

V průběhu postupu přezkoumání byly publikovány⁴ výsledky studie SIGNIFY, které jsou diskutovány níže.

Mezi skupinou s ivabradinem a placebem nebyly významné rozdíly v incidenci primárního cílového parametru (6,8 %, resp. 6,4 %; HR=1,08, 95% CI [0,96–1,20]; p=0,2). Mezi oběma skupinami také nebyly významné rozdíly v incidenci složek primárního složeného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin a nefatálního infarktu myokardu). Významné rozdíly nebyly pozorovány ani u žádného ze sekundárních cílových parametrů.

Bylo provedeno několik analýz předem specifikovaných podskupin a jedinou zjištěnou významnou interakcí byla incidence primárního složeného cílového parametru u pacientů s anginou pectoris třídy CCS (Canadian Cardiovascular Society) \geq II.

Bezpečnostnímu profilu dominovaly nežádoucí účinky, které již byly u přípravku popsány, zejména všechny formy bradykardie (17,9 % u ivabradinu vs. 2,1 % u placeba) a fosfény (5,3 % u ivabradinu vs. 0,5 % u placeba). Fibrilace síní se objevila u 5,3 % pacientů užívajících ivabradin oproti 3,8 % pacientů užívajících placebo.

U ivabradinu, specifického přípravku ke snížení srdeční frekvence, bylo prokázáno symptomatické zlepšení příznaků anginy pectoris u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční. V rozsáhlé studii u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a dysfunkcí levé komory (studie BEAUTIFUL) nebyl prokázán přínos ve smyslu kardiovaskulárních výsledků. Studie SIGNIFY u pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez klinického srdečního selhání s použitím dávek vyšších, než jaké jsou v současné době schváleny, také neprokázala přínos ve smyslu kardiovaskulárních výsledků, ale v předem specifikované analýze prokázala malé významně zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů se symptomatickou anginou pectoris. Jelikož je absolutní riziko založeno na 69 událostech, možnosti další analýzy ke zjištění přispívajících rizikových faktorů jsou omezené.

Ačkoli to plně nevysvětluje daná zjištění, zdá se, že faktorem přispívajícím ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod byla vysoká počáteční dávka a maximální dávka užívané ve studii SIGNIFY, které překračují v současné době schválenou maximální dávku. U pacientů titrovaných do maximální dávky 10 mg dvakrát denně ve studii SIGNIFY (dávky vyšší než v současné době schválená dávka 7,5 mg dvakrát denně) se většina cílových parametrů objevila na nejvyšší dávce. Na základě hodnocení časového modelu se zdá, že u pacientů vystavených dávce 10 mg je vyšší riziko kardiovaskulárního cílového parametru než u pacientů, kteří dávce 10 mg vystaveni nebyli. Vyšší dávka 10 mg by navíc mohla vysvětlovat vyšší incidenci bradykardie během studie SIGNIFY v porovnání s jinými rozsáhlými studiemi s ivabradinem, studiemi BEAUTIFUL a SHIFT. Pacienti vystavení dávce 10 mg vykazovali oproti pacientům, kteří této dávce vystaveni nebyli, vyšší riziko bradykardie (E=2,54 [1,54–4,82]); pozorování bylo podloženo údaji ze dvou malých paralelních studií, které také používaly dávku 10 mg. To zdůrazňuje nutnost dodržovat dávkování, které je v současné době schválené.

Ačkoli kritériem pro zařazení do studie SIGNIFY byla výchozí srdeční frekvence \geq 70 tepů/min, údaje ze studie BEAUTIFUL naznačují významnou p-hodnotu pro interakci pro primární složený cílový parametr, když jsou pacienti rozděleni podle mezní hodnoty okolo 70 tepů/min, třebaže u cílového parametru infarktu myokardu ve skupině se srdeční frekvencí \geq 70 tepů/min byl

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

pozorován významně příznivý účinek. Použití mezních hodnot na základě údajů ze studie BEAUTIFUL je přiměřeným opatřením k vyloučení pacientů, u kterých je pravděpodobné vyšší riziko.

Bylo také prokázáno, že souběžné použití diltiazemu/verapamilu (které mají také další účinek na snížení srdeční frekvence) a silných inhibitorů CYP3A4 zvyšuje incidenci bradykardických příhod a riziko infarktu myokardu. Souběžná léčba se v současnosti nedoporučuje, avšak toto konstatování by mělo být za účelem minimalizace rizika klinicky významných interakcí posíleno na kontraindikaci.

Zvýšená incidence bradykardie ve vztahu ke zjištěnému zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku při léčbě vyšší úvodní dávkou a maximální dávkou (jako ve studii SIGNIFY) nebo při souběžné léčbě diltiazemem/verapamilem nebo silnými inhibitory CYP3A4 naznačuje, že srdeční frekvence by se neměla nadměrně snižovat. To je dále podloženo některými údaji naznačujícími, že srdeční frekvence < 50 tepů/min je spojena s trendem směřujícím ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Proto existuje důvod podávání ivabradinu přerušit nebo titrovat dávkou směrem dolů, jestliže srdeční frekvence poklesne pod 50 tepů/min. Z bezpečnostních důvodů by titrace dávky směrem nahoru měla být použita pouze tehdy, jestliže je úvodní dávka dobře snášena a klidová srdeční frekvence zůstává vyšší než 60 tepů/min.

Další faktory by neměly být přímo spojeny s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Frekvence fibrilace síní byla vyšší, než je v současné době popisováno v informacích o přípravku. Fibrilace síní nicméně nebyla spojena s vyšším výsledným rizikem, protože podíl pacientů s fibrilací síní vzhledem k podílu pacientů s následným dosažením cílového parametru byl u pacientů s ivabradinem a placebem podobný. Přesto je nutné zdůraznit informace o sledování pacientů s fibrilací síní.

V další klinické studii hodnotící vliv grapefruitového džusu na farmakokinetiku ivabradinu bylo zjištěno, že příjem 600 ml denně ve formě 200 ml třikrát denně po dobu 3 dní vede k mírné hladině interakce s 2,3násobným zvýšením expozice ivabradinu. Vzhledem k tomu, jak je důležité zajistit, aby pacient nebyl vystaven vyšší než doporučené dávce ivabradinu, mělo by být zdůrazněno aktuální existující upozornění ohledně souběžného příjmu grapefruitového džusu s cílem zabránit možným farmakokinetickým interakcím.

Prospěšný účinek symptomatického zlepšení anginy pectoris je považován za klinicky významný. Výsledky studie SIGNIFY nicméně podtrhují potřebu jasně uvádět v informacích o přípravku, že použití ivabradinu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nemá přínos z hlediska kardiovaskulárních výsledků a že ivabradin má účinek pouze na symptomy anginy pectoris.

Kromě ischemické choroby srdeční je ivabradin v současné době indikován také k léčbě chronického srdečního selhání na základě výsledků předchozí studie SHIFT. Byl zvážen možný vliv výsledků studie SIGNIFY v indikaci srdečního selhání, ale tyto dvě populace se podstatně liší s ohledem na základní srdeční funkci a existenci nebo neexistenci klinického srdečního selhání. Ve studii SHIFT byla také používána nižší dávka a jiná metoda titrace než ve studii SIGNIFY. Žádný z faktorů zjištěných ve studii SIGNIFY neměl vliv na prospěšný účinek ivabradinu pozorovaný ve studii SHIFT. Předpokládá se proto, že výsledky studie SIGNIFY celkově neovlivňují indikaci srdečního selhání.

Držitel rozhodnutí o registraci provede studii užívání léků za účelem popsání charakteristiky uživatelů ivabradinu i popisu vzorců používání ivabradinu a dodržování opatření k minimalizaci rizik. Jedná se o mezinárodní retrospektivní kohortovou studii, která bude sbírat údaje ze souhrnů lékařských záznamů (schematický přehled) od pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris zahajujících léčbu ivabradinem v běžné klinické praxi ve vybraných evropských zemích. Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby do odsouhlaseného časového termínu předložil konečný

protokol studie užívání léků. Vzhledem ke skutečnosti, že vyšší než schválená dávka užívaná ve studii SIGNIFY plně nevysvětluje zjištění studie, je pro stanovení poměru přínosů a rizik považováno za klíčové vyhodnotit účinnost nových opatření k minimalizaci rizik, a proto byla jako podmínka rozhodnutí o registraci uložena tato studie užívání léků.

Opatření k minimalizaci rizik

Informace o přípravku pro přípravky Corlantor a Procoralan by měly být revidovány tak, aby zahrnovaly následující informace:

- U symptomatické léčby chronické stabilní anginy pectoris by měla být léčba zahájena pouze u pacientů se srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min. Jestliže nedojde ke zlepšení symptomů anginy pectoris do tří měsíců, léčba by měla být ukončena.
- Zdůraznění doporučení nepřekračovat schválené dávkování.
- Souběžná léčba mírnými inhibitory CYP3A4 snižujícími srdeční frekvenci, např. diltiazemem nebo verapamilem, je nyní kontraindikována.
- Přidaná upozornění ohledně měření srdeční frekvence, absence přínosů na úrovni klinických výsledků a fibrilace síní.
- Souběžné požití grapefruitového džusu se nyní nedoporučuje kvůli možným farmakokinetickým interakcím vedoucím ke zvýšené expozici ivabradinu.

Výbor PRAC požadoval provedení dalších kroků zaměřených na minimalizaci rizik. Držitel rozhodnutí o registraci rozešle přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům, kterými informuje předepisující lékaře o změnách v informacích o přípravku.

Dále by měla být provedena studie užívání léků za účelem popisu charakteristik uživatelů ivabradinu, vzorců užívání i hodnocení dodržování opatření k minimalizaci rizik.

Celkový závěr

Na základě všech údajů posuzovaných během postupu a na základě doporučení vědecké poradní skupiny dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků Procoralan/Corlantor zůstává příznivý za předpokladu odsouhlasených příslušných úprav v informacích o přípravku a opatření k minimalizaci rizik a dalších kroků v rámci farmakovigilance.

Zdůvodnění doporučení

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC posoudil v rámci postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 zahájeného Evropskou komisí přípravky Procoralan a Corlentor (ivabradin);
- výbor PRAC přezkoumal všechny údaje o bezpečnosti a účinnosti ivabradinu předložené držitelem rozhodnutí o registraci, včetně výsledků studie SIGNIFY, i stanoviska vyjádřená vědeckou poradní skupinou pro kardiovaskulární problematiku;
- výbor PRAC konstatoval, že údaje ze studie SIGNIFY ukazují, že ivabradin nemá přínosný účinek na kardiovaskulární výsledky u pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez klinického srdečního selhání, a proto je jeho použití prospěšné pouze v rámci symptomatické léčby;
- výbor PRAC také konstatoval malý, ale významný vzestup kombinovaného rizika kardiovaskulárního úmrtí a nefatálního infarktu myokardu v podskupině pacientů se symptomatickou anginou pectoris ve studii SIGNIFY; individuální složky cílového parametru nebyly významně zvýšeny; ivabradin byl také spojen s významně vyšším rizikem bradykardie; výbor PRAC je toho názoru, že vyšší než schválená dávka používaná ve studii SIGNIFY tato zjištění plně nevysvětluje;
- výbor PRAC usoudil, že zjištěná zvýšená rizika mohou být minimalizována zdůrazněním doporučení nepřekračovat schválené dávkování, vyloučením pacientů s klidovou srdeční frekvencí < 70 tepů/min, u kterých je pravděpodobné vyšší riziko, doporučením ukončit léčbu, jestliže nedojde ke zlepšení symptomů anginy pectoris během tří měsíců, a kontraindikací souběžného použití verapamilu a diltiazemu;
- výbor PRAC vzal dále v úvahu údaje týkající se incidence fibrilace síní, která je vyšší, než se dříve předpokládalo, a dospěl k závěru, že u pacientů léčených ivabradinem by měl být monitorován výskyt fibrilace síní za účelem minimalizace jejího rizika. Jestliže během léčby dojde k fibrilaci síní, je nutné znovu pečlivě uvážit přínosy a rizika pokračování léčby ivabradinem;
- výbor PRAC dospěl k závěru, že ivabradin má klinicky významný přínos u symptomatické léčby anginy pectoris.

Výbor PRAC proto zastává názor, že poměr přínosů a rizik ivabradinu zůstává příznivý za předpokladu příslušných úprav v informacích o přípravku a přijetí opatření k minimalizaci rizik a dalších kroků v rámci farmakovigilance.

Výbor PRAC proto doporučil změnu registrace přípravků Corlentor a Procoralan.

2. - Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasil výbor CHMP s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení.

Výbor CHMP považoval za nutné vložit do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku prohlášení uvádějící incidenci fibrilace síní ve studii SIGNIFY. Další vysvětlení byla také zařazena do přímého informačního dopisu zdravotnickým pracovníkům.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP po zvážení doporučení výboru PRAC souhlasí s celkovými vědeckými závěry výboru PRAC a zastává názor, že by se rozhodnutí o registraci přípravků Corlentor a Procoralan měla upravit.