

Liite IV

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

1. - Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) suositus

Taustatietoa

Ivabradiini on sykettä alentava aine, jolla on spesifinen vaikutus sinussolmukkeeseen ilman vaikutuksia johtumisaikaan eteisten sisällä, eteisistä kammioihin tai kammioiden sisällä, sydänlihaksen supistumiskykyyn tai kammion repolarisaatioon.

Procoralan- ja Corlantor-valmisteille (jotka sisältävät ivabradiinia) myönnettiin myyntilupa lokakuussa 2005 käyttöaiheeseen ”kroonisen, stabiilin angina pectoriksen oireenmukainen hoito potilailla, joilla on normaali sinusrytmi, kun beetasalpaajahoito on vasta-aiheinen tai ei sovi potilaalle”.

Alkuperäisen myyntiluvan jälkeisten tutkimusten, mukaan lukien BEAUTIFUL-tutkimus¹, teho- ja turvallisuustietojen perusteella käyttöaihetta laajennettiin lokakuussa 2009 koskemaan käyttöä yhdessä beetasalpaajan kanssa potilaille, jotka eivät saa riittävää hoitovastetta optimaalista beetasalpaaja-annosta käytettäessä ja joiden sydämen syke on yli 60 lyöntiä minuutissa. Angiinan hoidossa ivabradiinin tavanomaisesti suositeltu aloitusannos on 5 mg kahdesti päivässä. Annosta voidaan suurentaa 3–4 viikon jälkeen tasolle 7,5 mg kahdesti päivässä potilaan hoitovasteen mukaan.

Helmikuussa 2012 ivabradiini hyväksyttiin Euroopan unionissa sydämen vajaatoiminnan hoitoon SHIFT-tutkimuksen² tulosten perusteella. Tämä käyttöaihe koskee käyttöä NYHA-luokan II–IV kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa, johon liittyy systolinen toimintahäiriö, kun potilaalla on sinusrytmi ja syketaajuus on ≥ 75 lyöntiä minuutissa, yhdistelmänä hoitosuositusten mukaisen hoidon kanssa, beetasalpaajahoito mukaan lukien tai kun beetasalpaajahoito on vasta-aiheinen tai ei sovi potilaalle.

EMA sai myyntiluvan haltijalta 30. huhtikuuta 2014 tiedonannon, joka koski SIGNIFY-tutkimuksen³ alustavia tuloksia. SIGNIFY on monen keskuksen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, tapahtumalähtöinen rinnakkaisryhmätutkimus. Sen tarkoituksena oli testata hypoteesia, jonka mukaan sykettä alentava ivabradiini vähentää kardiovaskulaaristen tapahtumien määrää stabiilia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Tutkimuksessa käytetyt ivabradiiniannokset olivat suurempia kuin tuotetiedoissa nykyään suositellut annokset (SIGNIFY-tutkimuksen aloitusannos oli 7,5 mg kahdesti päivässä [5 mg kahdesti päivässä yli 75-vuotiaille], ja annos saatettiin nostaa 10 mg:aan kahdesti päivässä).

Tutkimuksen koko perusjoukossa (n = 19 102) ivabradiini ei vaikuttanut merkittävästi ensisijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (PCE) tai sen yksittäisiin osa-alueisiin (kardiovaskulaarikuolemaan tai kuolemaan johtamattomaan sydäninfarktiin). Ennalta määritetyssä alaryhmässä, johon kuuluvilla potilailla oli oireista angiinaa (n = 12 049), havaittiin kuitenkin tilastollisesti merkitsevää nousua ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (riskisuhde = 1,18; 95 prosentin luottamusväli [1,03–1,35]). Vaikka samankaltaisia suuntauksia havaittiin yksittäisissä osa-alueissa eli kardiovaskulaarikuolemassa ja kuolemaan johtamattomassa sydäninfarktissa, ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Nämä löydökset ovat ristiriidassa aiempien sepelvaltimotautipotilaita koskevien ivabradiinitutkimusten löydösten kanssa.

¹ BEAUTIFUL-tutkimuksessa (Morbidity-mortality evaluation of the if inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) arvioitiin sairastuvuutta ja kuolleisuutta, kun ivabradiinia annettiin sepelvaltimotautipotilaille, joilla oli sydämen vasemman kammion toimintahäiriö.

² SHIFT-tutkimuksessa (Systolic heart failure treatment with the if inhibitor ivabradine) tutkittiin systolisen sydämen vajaatoiminnan hoitoa ivabradiinilla.

³ SIGNIFY-tutkimuksessa (Study assessing the morbi-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease) arvioitiin ivabradiinihoidosta koituvaa hyötyä sepelvaltimotautipotilaiden sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen.

Koska oireista angiinaa sairastavien potilaiden alaryhmä saattaa vastata potilasryhmää, jossa ivabradiinin yksi käyttöaihe on nykyään hyväksytty, Euroopan komissio aloitti 8. toukokuuta 2014 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi virastoa arvioimaan edellä esitetyt huolenaiheet sekä niiden vaikutuksen keskitetysti hyväksytyjen Procoralan- ja Corlentor-valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen. Euroopan komissio pyysi virastoa antamaan lausunnon siitä, tulisiko näiden lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tai evätä.

Tieteellinen keskustelu

SIGNIFY-tutkimuksen tulokset julkaistiin⁴ tämän arvioinnin kuluessa, ja niitä käsitellään seuraavaksi.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuudessa ei ollut merkittävää eroa ivabradiiniryhmän (6,8 %) ja lumeryhmän (6,4 %) välillä (riskisuhde = 1,08, 95 prosentin luottamusväli [0,96–1,20]; $p = 0,2$). Näiden kahden ryhmän välillä ei myöskään ollut merkittävää eroa ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman yksittäisten osa-alueiden (kardiovaskulaarikuoleman ja kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin) ilmaantuvuudessa. Myöskään toissijaisissa päätetapahtumissa ei havaittu merkittäviä eroja.

Useita ennalta määritettyjä alaryhmäanalyyskejä tehtiin, ja ainoa merkittävä interaktio havaittiin ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman ilmaantuvuudessa potilailla, joiden angiinan CCS-luokka oli $\geq II$.

Turvallisuusprofiilia hallitsivat valmisteen aiemmin kuvatut haittavaikutukset ja erityisesti kaikki bradykardian muodot (17,9 prosenttia ivabradiiniryhmässä ja 2,1 prosenttia lumeryhmässä) sekä fosfeenit (5,3 prosenttia ivabradiiniryhmässä ja 0,5 prosenttia lumeryhmässä). Eteisvärinää ilmeni 5,3 prosentilla potilaista ivabradiiniryhmässä ja 3,8 prosentilla potilaista lumeryhmässä.

Ivabradiinin, joka on spesifinen sykettä alentava aine, on osoitettu lieventävän stabiilia sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden angiinaoireita. Laajassa BEAUTIFUL-tutkimuksessa, johon osallistui sepelvaltimotautipotilaita, joilla oli sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, ei havaittu kardiovaskulaarisen tuloksen parannusta. SIGNIFY-tutkimuksessa, johon osallistui sepelvaltimotautipotilaita, joilla ei ollut kliinisesti todettua sydämen vajaatoimintaa, käytettiin nykyisiä hyväksytyjä annoksia suurempia annoksia. Tässäkään tutkimuksessa ei havaittu kardiovaskulaarista hyötyä, mutta oireista angiinaa sairastavien potilaiden ennalta määritetyssä analyysissä havaittiin lievää mutta merkittävää kardiovaskulaarisen riskin nousua. Koska absoluuttinen riski perustuu 69 tapahtumaan, mahdollisuus tunnistaa myötävaikuttavat riskitekijät lisäanalyysien avulla on rajallinen.

Yksi kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin nousuun myötävaikuttava tekijä näyttää olevan SIGNIFY-tutkimuksen suuri aloitusannos ja nykyistä hyväksyttyä enimmäisannosta suurempi enimmäisannos, vaikka tämä ei täysin selitäkään löydöksiä. Potilailla, joiden annos nostettiin SIGNIFY-tutkimuksessa enimmäisannokseen 10 mg kahdesti päivässä (nykyinen hyväksytty enimmäisannos on 7,5 mg kahdesti päivässä), suurin osa päätetapahtumista ilmeni, kun potilas sai suurinta annosta. Potilailla, joiden annos oli 10 mg, näytti olevan aikamallin arvioinnin perusteella suurempi kardiovaskulaarisen päätetapahtuman riski kuin potilailla, jotka eivät altistuneet 10 mg:n annokselle. Lisäksi suurempi 10 mg:n annos saattaa selittää, miksi bradykardia oli SIGNIFY-tutkimuksessa yleisempää kuin muissa laajoissa ivabradiinitutkimuksissa BEAUTIFUL ja SHIFT. Potilailla, jotka altistuivat 10 mg:n annokselle, oli suurempi bradykardian riski kuin potilailla, jotka eivät altistuneet 10 mg:n annokselle ($E = 2,54 [1,54-4,82]$). Havaintoa tukivat tiedot kahdesta suppeasta rinnakkaistutkimuksesta, joissa käytettiin myös 10 mg:n annosta. Tämä korostaa tarvetta noudattaa nykyistä hyväksyttyä annostusta.

Vaikka SIGNIFY-tutkimuksen valintaperusteena oli, että syke oli lähtötasossa ≥ 70 lyöntiä minuutissa, BEAUTIFUL-tutkimuksen tiedot osoittavat, että interaktion p-arvo oli merkittävä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman osalta, kun potilaat jakautuvat raja-arvon 70 lyöntiä minuutissa molemmin puolin, joskin merkittävää hyötyä havaittiin sydäninfarktia koskevan päätetapahtuman osalta vain alaryhmässä, jossa potilaiden syke oli ≥ 70 lyöntiä minuutissa. BEAUTIFUL-tutkimuksen tietojen perusteella tällaista raja-arvoa soveltamalla voidaan sulkea pois potilaat, joilla on todennäköisesti suurentunut riski.

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

Diltiatseemin tai verapamiilin (jotka myös alentavat sykettä) ja vahvojen CYP3A4-estäjien yhteiskäytön on myös osoitettu lisäävän bradykardiatapahtumien ilmaantuvuutta ja suurentavan sydäninfarktin riskiä. Yhteiskäyttöä ei tällä hetkellä suositella, mutta suositus pitäisi muuttaa vasta-aiheeksi, jotta kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski voidaan minimoida.

Bradykardian yleistyminen ja havaittu kardiovaskulaarisen riskin nousu, kun potilas saa suurempaa aloitusannosta ja enimmäisannosta (kuten SIGNIFY-tutkimuksessa) tai käyttää samanaikaisesti diltiatseemia/verapamiilia tai vahvoja CYP3A4-estäjiä, viittaa siihen, että syke ei saa laskea liian alas. Tätä tukevat myös tiedot, jotka viittaavat siihen, että kardiovaskulaarinen riski nousee, kun syke on alle 50 lyöntiä minuutissa. Siksi on perusteltua, että ivabradiinin käyttö keskeytetään tai annosta pienennetään, jos syke laskee alle 50 lyöntiin minuutissa. Annosta saa nostaa vain, jos potilas sietää aloitusannosta hyvin ja leposyke on yli 60 lyöntiä minuutissa.

Muut tekijät eivät välttämättä liity suoraan kardiovaskulaarisen riskin nousuun.

Eteisvärinä oli yleisempää kuin nykyisten tuotetietojen mukaan. Eteisvärinä ei kuitenkaan liittynyt suurentuneeseen riskiin, sillä eteisvärinäpotilaiden ja potilaiden, joilla oli toinen päätetapahtuma, osuus oli samankaltainen ivabradiiniryhmässä ja lumeryhmässä. Tästä huolimatta on vahvistettava huomautusta, joka koskee potilaiden seuraamista eteisvärinän varalta.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin greippimehun vaikutusta ivabradiinin farmakokinetiikkaan, päiväannos oli 600 millilitraa jaettuna kolmeen 200 millilitran annokseen. Kun kyseistä annosta annettiin kolmen päivän ajan, interaktio oli kohtalaista, sillä ivabradiiniastutus nousi 2,3-kertaiseksi. Koska on tärkeä varmistaa, että potilaat eivät altistu suositeltua ivabradiiniannosta suuremmalle annokselle, nykyistä varoitusta greippimehun samanaikaisesta käytöstä on vahvistettava, jotta mahdollinen farmakokineettinen interaktio voidaan välttää.

Angiinan oireiden lievittymistä pidetään kliinisesti merkittävänä hyötynä. SIGNIFY-tutkimuksen tulokset korostavat kuitenkin sitä, että tuotetiedoissa on tehtävä selväksi, että ivabradiinin käyttö ei vaikuta sepelvaltimotautipotilaiden kardiovaskulaarisiin tuloksiin, vaan pelkästään angina pectoriksen oireisiin.

Sepelvaltimotaudin lisäksi ivabradiinin käyttö on nykyään hyväksytty kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aiemman SHIFT-tutkimuksen tulosten perusteella. SIGNIFY-tutkimuksen tulosten mahdollista vaikutusta käyttöaiheeseen sydämen vajaatoiminta tarkasteltiin, mutta kyseiset perusjoukot erosivat merkittävästi toisistaan taustalla olevan sydämentoiminnan osalta ja siinä, oliko potilaalla kliinisesti todettu sydämen vajaatoiminta vai ei. Lisäksi SHIFT-tutkimuksessa käytettiin pienempää annosta ja erilaista titrausmenetelmää kuin SIGNIFY-tutkimuksessa. Mikään SIGNIFY-tutkimuksessa tunnistetuista tekijöistä ei vaikuttanut SHIFT-tutkimuksessa havaittuun ivabradiinin hyödylliseen vaikutukseen. Siksi SIGNIFY-tutkimuksen tulosten ei katsota vaikuttavan käyttöaiheeseen sydämen vajaatoiminta.

Myyntiluvan haltija tekee lääkkeidenkäyttötutkimuksen, jonka avulla luonnehditaan ivabradiinin käyttäjiä, sekä kuvaa ivabradiinin käyttöprofileja ja riskienvähentämistoimien noudattamista. Kyseessä on kansainvälinen takautuva kohorttitutkimus. Siinä kerätään tietoa sairauskertomusten tiivistelmistä, jotka koskevat potilaita, joilla on krooninen stabiili angina pectoris ja joilla aloitetaan ivabradiinihoito osana tavanomaista kliinistä käytäntöä valikoiduissa Euroopan maissa. Myyntiluvan haltijan on toimitettava lääkkeidenkäyttötutkimuksen lopullinen tutkimussuunnitelma sovitussa määräajassa. Koska SIGNIFY-tutkimuksessa käytetty hyväksyttyä annosta suurempi annos ei täysin selittänyt tutkimuksen löydöksiä, uusien riskienvähentämistoimien tehon arviointia pidettiin oleellisena hyöty-riskisuhteen kannalta. Siksi tämä lääkkeidenkäyttötutkimus määritettiin myyntiluvan ehdoksi.

Riskienvähentämistoimet

Corlantor- ja Procoralan-valmisteiden tuotetietoihin tehtiin seuraavat lisäykset ja muutokset:

- Kroonisen, stabiilin angina pectoriksen oireenmukainen hoito voidaan aloittaa vain, jos potilaan syke on ≥ 70 lyöntiä minuutissa. Hoito on keskeytettävä, jos angiinan oireet eivät lieviy kolmessa kuukaudessa.
- Suositusta siitä, ettei hyväksytyä annostusta saa ylittää, vahvistettiin.
- Keskivahvojen sykettä alentavien CYP3A4-estäjien, kuten diltiatseemi ja verapamiili, yhteiskäyttö on nyt vasta-aiheista.
- Sykkeen mittaamista, kliinisen hyödyn puutetta ja eteisvärinää koskevia varoituksia lisättiin.
- Greippimehun samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä mahdollinen farmakokineettinen vuorovaikutus lisää altistusta ivabradiinille.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea edellytti lisää riskienvähentämistoimia. Myyntiluvan haltija lähettää terveydenhuollon ammattilaisille kirjeen, jossa tiedotetaan lääkkeen määrääjille tuotetietojen muutoksista.

Lisäksi tehdään lääkkeidenkäyttötutkimus, jonka avulla luonnehditaan ivabradiinin käyttäjiä ja käyttöprofiileja sekä arvioidaan riskienvähentämistoimien noudattamista.

Johtopäätökset

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi kaikkien menettelyn kuluessa arvioitujen tietojen ja tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän neuvonnan perusteella, että Procoralanin ja Corlantorin hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen, kun tuotetietojen muutokset huomioidaan, edellyttäen, että sovitut riskienvähentämistoimet ja lääketurvatoimet toteutetaan.

Suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi Procoralan- ja Corlantor-valmisteita (ivabradiini) menettelyssä, jonka Euroopan komissio aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti.
- PRAC tarkasteli kaikkia myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja ivabradiinin turvallisuudesta ja tehosta, SIGNIFY-tutkimuksen tulokset mukaan lukien, sekä kardiovaskulaarisen tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän näkemyksiä.
- PRAC totesi SIGNIFY-tutkimuksen tietojen osoittavan, että ivabradiinilla ei ole myönteistä kardiovaskulaarista vaikutusta sepelvaltimotautipotilaisiin, joilla ei ole kliinisesti todettua sydämen vajaatoimintaa, joten siitä on hyötyä ainoastaan oireenmukaisessa hoidossa.
- PRAC havaitsi myös, että kardiovaskulaarikuoleman ja kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin yhdistetty riski nousi lievästi mutta merkittävästi SIGNIFY-tutkimuksen alaryhmässä, johon kuului oireista angiinaa sairastavia potilaita. Päätetapahtuman yksittäiset osa-alueet eivät yleistyneet merkittävästi. Ivabradiiniin liittyi myös merkittävästi suurentunut bradykardian riski. PRAC katsoo, että SIGNIFY-tutkimuksessa käytetty hyväksyttyä annosta suurempi annos ei täysin selitä näitä löydöksiä.
- PRAC katsoi, että havaittua suurentunutta riskiä voidaan pienentää vahvistamalla suositusta siitä, ettei hyväksyttyä annostusta saa ylittää, sulkemalla pois potilaat, joiden leposyke on alle 70 lyöntiä minuutissa ja joilla riski on todennäköisesti suurentunut, suosittelemalla hoidon keskeyttämistä, jos angiinaoireet eivät lieviy kolmessa kuukaudessa, ja määrittämällä verapamiilin ja diltiatseemin samanaikaisen käytön vasta-aiheiseksi.
- PRAC tarkasteli eteisvärinän ilmaantuvuutta koskevia tietoja, joiden mukaan eteisvärinä on yleisempää kuin aiemmin on luultu, ja totesi, että ivabradiinihoitoa saavia potilaita on seurattava eteisvärinän varalta, jotta eteisvärinän riski voidaan minimoida. Jos eteisvärinää ilmenee hoidon aikana, ivabradiinihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti uudelleen.
- PRAC totesi, että ivabradiinista on kliinisesti merkittävää hyötyä stabiilin angina pectoriksen oireenmukaisessa hoidossa.

Siksi PRAC katsoo, että ivabradiinin hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen, kun tuotetietojen muutokset huomioidaan, edellyttäen, että sovitut riskienvähentämistoimet ja lääketurvatoimet toteutetaan.

PRAC suosittelee Corlantor- ja Procoralan-valmisteiden myyntiluvan ehtojen muuttamista.

2. - Yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea piti tarpeellisenä lisätä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 maininnan eteisvärinän ilmaantuvuudesta SIGNIFY-tutkimuksessa. Terveystieteiden ammattilaisille lähetettävään kirjeeseen tehtiin myös selvennyksiä.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea yhtyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisiin johtopäätöksiin ja katsoo, että Corlensor- ja Procoralan-valmisteiden myyntilupia on muutettava.