

Allegato IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

1. - Raccomandazione del PRAC

Informazioni di base

Ivabradina è un agente che riduce la frequenza cardiaca con effetto specifico sul nodo del seno, senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare.

Procoralan e Corlantor (entrambi contenenti ivabradina) hanno ricevuto, nell'ottobre 2005, l'autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione "trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile nei pazienti con normale ritmo sinusale che non sono in grado di tollerare o che hanno una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti".

Sulla base dei dati di efficacia e di sicurezza tratti dagli studi che si sono resi disponibili dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, tra cui lo studio BEAUTIFUL¹, nell'ottobre 2009 l'indicazione è stata estesa per comprendere l'associazione con beta-bloccanti nei pazienti con angina non adeguatamente controllata con una dose ottimale di beta-bloccante e con frequenza cardiaca > 60 bpm. Nell'angina la dose iniziale solitamente raccomandata di ivabradina è 5 mg due volte al giorno (b.i.d.). Dopo tre-quattro settimane di trattamento la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno in funzione della risposta terapeutica.

Nel febbraio 2012 ivabradina è stata approvata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca nell'Unione europea, sulla base dei risultati dello studio SHIFT². Questa indicazione riguarda l'uso nell'insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA (New York Heart Association) da II a IV con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca sia ≥ 75 bpm, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata.

Il 30 aprile 2014 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha ricevuto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio una comunicazione in merito ai risultati preliminari dello studio SIGNIFY³. Lo studio SIGNIFY è uno studio event-driven multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, concepito per valutare l'ipotesi che l'abbassamento della frequenza cardiaca con ivabradina possa ridurre gli eventi cardiovascolari (CV) nei pazienti con coronaropatia (*Coronary Artery Disease*, CAD) stabile. Questo studio ha utilizzato dosi di ivabradina più elevate rispetto a quella attualmente raccomandata nelle informazioni sul prodotto (dose iniziale in SIGNIFY: 7,5 mg due volte al giorno [5 mg due volte al giorno in caso di età > 75 anni], con possibilità di aumento fino a 10 mg due volte al giorno).

Nella popolazione complessiva (n=19 102), ivabradina non ha avuto un effetto significativo sull'endpoint primario composito o sui suoi singoli componenti (morte per cause CV e infarto del miocardio non fatale). Tuttavia, nel sottogruppo pre-specificato di pazienti con angina sintomatica (n=12 049) si è osservato un aumento statisticamente significativo dell'endpoint primario composito (HR = 1,18, IC al 95 % [1,03-1,35]). Pur non raggiungendo la significatività statistica,

1 MorBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (Valutazione della morbilità-mortalità dell'inibitore della corrente If ivabradina nei pazienti con coronaropatia e disfunzione ventricolare sinistra).

2 Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial (Sperimentazione clinica sul trattamento dell'insufficienza cardiaca sistolica con l'inibitore della corrente If ivabradina).

3 Study assessing the morbidity benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease (Studio di valutazione dei benefici in termini di morbilità-mortalità dell'inibitore della corrente If ivabradina nei pazienti con coronaropatia).

tendenze analoghe sono state osservate per i singoli componenti di morte per cause CV e infarto del miocardio (IM) non fatale). Questi risultati sembrano in contraddizione con i risultati di precedenti studi condotti con ivabradina in pazienti con CAD.

Dato che il sottogruppo di pazienti con angina sintomatica può corrispondere alla popolazione di pazienti per la quale è attualmente approvata una delle indicazioni terapeutiche di ivabradina, in data 8 maggio 2014 la Commissione europea ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, richiedendo all'Agenzia di valutare i timori sopra citati e il loro impatto sul rapporto rischi/benefici dei medicinali Procoralan e Corlentor, autorizzati con procedura centralizzata. La Commissione europea ha chiesto all'Agenzia di esprimere un parere sull'eventuale necessità di mantenere, variare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio per questi medicinali.

Discussione scientifica

I risultati dello studio SIGNIFY sono stati pubblicati⁴ mentre era in corso il presente riesame e sono discussi di seguito.

Non vi sono state differenze significative nell'incidenza dell'endpoint primario tra il gruppo ivabradina e il gruppo placebo (rispettivamente 6,8 % e 6,4 %; HR = 1,08, IC al 95 % [0,96 - 1,20]; p=0,2). Inoltre, non si sono rilevate differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda le incidenze dei componenti dell'endpoint primario composito (morte per cause CV e IM non fatale). Non si sono osservate differenze significative nemmeno negli endpoint secondari.

Sono state eseguite diverse analisi di sottogruppi pre-specificati e l'unica interazione significativa individuata ha riguardato l'incidenza dell'endpoint primario composito nei pazienti con angina di classe CCS (Canadian Cardiovascular Society) \geq II.

Il profilo di sicurezza è stato dominato dalle reazioni avverse già descritte per il medicinale, in particolare tutte le forme di bradicardia (17,9 % ivabradina vs 2,1 % placebo) e fosfeni (5,3 % ivabradina vs 0,5 % placebo). La fibrillazione atriale (FA) si è verificata nel 5,3 % dei pazienti trattati con ivabradina, rispetto al 3,8 % dei pazienti del gruppo placebo.

Ivabradina, un agente specifico che riduce la frequenza cardiaca, ha dimostrato un miglioramento dei sintomi dell'angina nei pazienti con CAD stabile. Uno studio su grande scala in pazienti con CAD e disfunzione ventricolare sinistra (studio BEAUTIFUL) non è riuscito a dimostrare un beneficio in termini di esito CV. Nemmeno lo studio SIGNIFY, condotto in pazienti con CAD senza insufficienza cardiaca clinica utilizzando dosi più elevate di quelle attualmente approvate, ha dimostrato alcun beneficio in termini di esito CV, evidenziando tuttavia un piccolo aumento significativo del rischio di esito CV per i pazienti con angina sintomatica in un'analisi pre-specificata. Poiché il rischio assoluto si basa su 69 eventi, le possibilità di ulteriori analisi per individuare i fattori di rischio concomitanti sono limitate.

Sebbene non spieghi appieno i risultati, un fattore concomitante per l'aumento del rischio di eventi CV sembra essere rappresentato dall'elevata dose iniziale e dalla dose massima utilizzata nello studio SIGNIFY, superiore alla dose massima attualmente approvata. Nei pazienti titolati alla dose massima di 10 mg b.i.d. nello studio SIGNIFY (superiore alla dose approvata attuale di 7,5 mg b.i.d.), la maggior parte degli endpoint si è verificata durante il trattamento alla dose massima. I pazienti esposti alla dose di 10 mg sembravano avere un maggiore rischio di un endpoint CV rispetto ai pazienti non esposti alla dose di 10 mg, sulla base di una valutazione dei modelli nel tempo. Inoltre, la dose più elevata (10 mg) potrebbe spiegare la maggiore incidenza di bradicardia osservata durante lo studio SIGNIFY, rispetto agli altri grandi studi condotti con ivabradina, BEAUTIFUL e SHIFT. I pazienti esposti alla dose di 10 mg, rispetto ai pazienti non esposti a tale dose, hanno evidenziato un rischio più elevato di bradicardia (E = 2,54 [1,54-4,82]), osservazione

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

corroborata dai dati di due piccoli studi paralleli, anch'essi con l'uso della dose di 10 mg. Ciò sottolinea la necessità di aderire alla posologia attualmente autorizzata.

Sebbene la frequenza cardiaca ≥ 70 bpm al basale fosse un criterio di inclusione nello studio SIGNIFY, i dati dello studio BEAUTIFUL indicano un valore p significativo per l'interazione per l'endpoint primario composito quando i pazienti vengono divisi intorno al livello di soglia di 70 bpm, anche se un effetto benefico significativo si è osservato solo per l'endpoint IM nel sottogruppo con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm. Applicare un tale valore di soglia sulla base dei dati dello studio BEAUTIFUL è una misura ragionevole per escludere i pazienti con probabilità di essere a rischio più elevato.

È stato dimostrato inoltre che l'uso concomitante di diltiazem/verapamil (anch'essi con effetto aggiuntivo di riduzione della frequenza cardiaca) e forti inibitori del CYP3A4 aumenta l'incidenza di eventi di bradicardia e il rischio di IM. Il trattamento concomitante non è al momento raccomandato, ma ciò deve essere ribadito come controindicazione, al fine di ridurre al minimo il rischio di interazioni clinicamente rilevanti.

L'aumento dell'incidenza di bradicardia in relazione all'aumento del rischio CV osservato durante il trattamento con la dose iniziale più elevata e la dose massima (come nello studio SIGNIFY), o con l'uso concomitante di diltiazem/verapamil o forti inibitori del CYP3A4, indica che la frequenza cardiaca non dovrebbe essere ridotta in misura rilevante. Ciò è ulteriormente avvalorato da alcuni dei dati che indicano che una frequenza cardiaca < 50 bpm è associata a una tendenza verso un più elevato rischio CV. Pertanto, è giustificato interrompere o ridurre gradualmente la dose di ivabradina se la frequenza cardiaca scende sotto i 50 bpm. In via precauzionale, l'aumento graduale della dose deve avvenire solo se la dose iniziale è ben tollerata e se la frequenza cardiaca a riposo resta superiore a 60 bpm.

Non è stato possibile correlare direttamente altri fattori a un più elevato rischio CV.

La frequenza di fibrillazione atriale (FA) è stata più elevata rispetto a quanto attualmente descritto nelle informazioni sul prodotto. Tuttavia, la fibrillazione atriale non era correlata a un maggiore rischio di esito, dato che la percentuale di pazienti con FA in relazione alla percentuale di pazienti con un endpoint successivo era simile per i pazienti del gruppo ivabradina e per quelli del gruppo placebo. Ciononostante, le informazioni sul monitoraggio dei pazienti per rilevare FA devono essere rafforzate.

In un altro studio clinico che ha valutato l'impatto del succo di pompelmo sulla farmacocinetica di ivabradina, con un'assunzione di 600 ml somministrati in 200 ml tre volte al giorno per 3 giorni si è osservato un moderato livello di interazione, con un aumento di 2,3 volte dell'esposizione a ivabradina. Data l'importanza di assicurare che i pazienti non siano esposti a una dose di ivabradina superiore a quella raccomandata, l'avvertenza attuale sull'assunzione concomitante di succo di pompelmo deve essere rafforzata, al fine di evitare una potenziale interazione farmacocinetica.

L'effetto benefico del miglioramento sintomatico dell'angina è considerato di rilevanza clinica. Tuttavia, i risultati dello studio SIGNIFY evidenziano la necessità di indicare chiaramente nelle informazioni sul prodotto che l'uso di ivabradina in pazienti con coronaropatia non ha benefici sugli esiti CV e ha un effetto unicamente sui sintomi dell'angina pectoris.

Oltre alla coronaropatia, ivabradina è attualmente indicata anche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, sulla base dei risultati del precedente studio SHIFT. È stato considerato il potenziale impatto dei risultati dello studio SIGNIFY nell'indicazione di insufficienza cardiaca; tuttavia, le due popolazioni sono sostanzialmente diverse in termini di funzione cardiaca di base e presenza o assenza di insufficienza cardiaca clinica. Inoltre, rispetto allo studio SIGNIFY, nello studio SHIFT si sono utilizzati una dose più bassa e un metodo di titolazione differente.

Nessuno dei fattori individuati nello studio SIGNIFY ha avuto un impatto sull'effetto benefico di ivabradina osservato nello studio SHIFT. Pertanto, si ritiene nel complesso che i risultati dello studio SIGNIFY non influiscano sull'indicazione di insufficienza cardiaca.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio sull'uso del medicinale, per descrivere le caratteristiche degli utilizzatori di ivabradina, illustrando inoltre i modelli d'impiego di ivabradina e l'adesione alle misure di riduzione del rischio. Si tratterà di uno studio di coorte retrospettivo multinazionale, che raccoglierà i dati dall'astrazione della documentazione medica (riesame delle cartelle cliniche) per i pazienti con angina pectoris cronica stabile che iniziano il trattamento con ivabradina, nella pratica clinica di routine in determinati paesi europei. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare entro i tempi concordati il protocollo finale dello studio sull'uso del medicinale. Dato che la dose superiore a quella approvata impiegata nello studio SIGNIFY non ha spiegato completamente i risultati dello studio, si è ritenuto essenziale per il rapporto rischi/benefici valutare l'efficacia delle nuove misure di riduzione del rischio; pertanto, questo studio sull'uso del medicinale viene imposto come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Misure di riduzione del rischio

Le informazioni sul prodotto per Corlentor e Procoralan sono state riviste per inserire quanto segue:

- Nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile, la terapia deve essere iniziata solo in pazienti con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm. Il trattamento deve essere interrotto se i sintomi dell'angina non migliorano entro 3 mesi.
- Rafforzamento della raccomandazione di non superare la posologia autorizzata.
- Il trattamento concomitante con moderati inibitori del CYP3A4 con proprietà di riduzione della frequenza cardiaca, come diltiazem o verapamil, è ora controindicato.
- Aggiunta di avvertenze in merito a misurazione della frequenza cardiaca, assenza di benefici sugli esiti clinici e fibrillazione atriale.
- L'uso concomitante di succo di pompelmo ora non è raccomandato, a causa della potenziale interazione farmacocinetica che comporta un aumento dell'esposizione a ivabradina.

Un'attività di minimizzazione del rischio supplementare è stata richiesta dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà distribuire una nota informativa importante per gli operatori sanitari (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*), per comunicare ai medici prescriventi le modifiche alle informazioni sul prodotto.

Inoltre, sarà condotto uno studio sull'utilizzazione del medicinale per descrivere le caratteristiche degli utilizzatori di ivabradina e i modelli d'impiego e valutare l'adesione alle misure di minimizzazione del rischio.

Conclusione generale

Sulla base della totalità dei dati valutati durante la procedura e della consulenza fornita dal gruppo consultivo scientifico, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Procoralan/Corlentor rimane favorevole, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e fatte salve le misure di minimizzazione del rischio e le attività di farmacovigilanza supplementari concordate.

Motivi della raccomandazione

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame Procoralan e Corlentor (ivabradina) nella procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, avviata dalla Commissione europea;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla sicurezza e sull'efficacia di ivabradina, inclusi i risultati dello studio SIGNIFY, nonché i pareri espressi dal gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari;
- il PRAC ha osservato che i dati dello studio SIGNIFY dimostravano che ivabradina non ha un effetto benefico sugli esiti cardiovascolari nei pazienti con coronaropatia senza insufficienza cardiaca clinica; pertanto, il suo utilizzo è di beneficio solo per il trattamento sintomatico;
- il PRAC ha osservato inoltre, nello studio SIGNIFY, un piccolo ma significativo aumento del rischio combinato di morte per cause cardiovascolari e infarto del miocardio non fatale in un sottogruppo di pazienti con angina sintomatica. I singoli componenti dell'endpoint non risultavano significativamente aumentati. Ivabradina è stata associata anche a un rischio significativamente più elevato di bradicardia. Il PRAC è del parere che la dose superiore a quella approvata utilizzata nello studio SIGNIFY non spieghi appieno questi risultati;
- il PRAC ritiene che l'aumento dei rischi osservato possa essere minimizzato rafforzando la raccomandazione di non superare la posologia autorizzata, escludendo i pazienti con una frequenza cardiaca a riposo < 70 bpm che sono verosimilmente a maggiore rischio, raccomandando l'interruzione del trattamento in assenza di un miglioramento dei sintomi dell'angina entro 3 mesi e controindicando l'uso concomitante di verapamil e diltiazem;
- il PRAC ha preso in esame inoltre i dati sull'incidenza di fibrillazione atriale, che è più elevata di quanto non fosse stato rilevato in precedenza, e ha concluso che i pazienti trattati con ivabradina dovranno essere tenuti sotto osservazione per rilevare la comparsa di fibrillazione atriale, al fine di minimizzare il rischio di tale condizione. In caso di sviluppo di fibrillazione atriale durante il trattamento, i benefici e i rischi della continuazione del trattamento con ivabradina devono essere attentamente riconsiderati;
- il PRAC ha concluso che vi sono benefici clinicamente rilevanti per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris con ivabradina;

il PRAC è quindi del parere che il rapporto rischi/benefici di ivabradina rimanga favorevole, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e fatte salve le misure di minimizzazione del rischio e le attività di farmacovigilanza supplementari concordate.

Il PRAC ha pertanto raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Corlentor e Procoralan.

2. - Spiegazione dettagliata delle divergenze scientifiche rispetto alla raccomandazione del PRAC

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CHMP ha ritenuto necessario introdurre una dichiarazione, nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, in merito all'incidenza di fibrillazione atriale nello studio SIGNIFY. Ulteriori chiarimenti sono stati inseriti anche nella DHPC.

Parere del CHMP

Considerata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche generali del PRAC ed è del parere che l'autorizzazione all'immissione in commercio per Corlentor e Procoralan debba essere modificata.