

## **Bijlage IV**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

### 1. - Aanbeveling van het PRAC

#### Achtergrondinformatie

Ivabradine is een hartfrequentieverlagend middel met een specifiek effect op de sinusknoop zonder effecten op de intra-atriale, atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijd, myocardiale contractiliteit of ventriculaire repolarisatie.

Procoralan en Corlentor (die beide ivabradine bevatten) hebben in oktober 2005 een vergunning voor het in de handel brengen gekregen voor de indicatie 'symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris bij patiënten met een normaal sinusritme die een contra-indicatie of intolerantie hebben voor bètablokkers'.

Op basis van werkzaamheid- en veiligheidsgegevens van onderzoeken, waaronder het BEAUTIFUL<sup>1</sup>-onderzoek, die na de eerste vergunning voor het in de handel brengen beschikbaar kwamen, werd de indicatie in oktober 2009 uitgebreid met combinatie met bètablokkers bij patiënten wier angina pectoris onvoldoende onder controle is met een optimale bètablokkerdosis en wier hartfrequentie >60 spm is. Bij angina pectoris is de gebruikelijke aanbevolen startdosis ivabradine 5 mg tweemaal daags (b.i.d.). Na drie tot vier weken behandeling kan de dosis afhankelijk van de therapeutische respons worden verhoogd naar 7,5 mg tweemaal daags.

In februari 2012 werd ivabradine op basis van de resultaten van het SHIFT<sup>2</sup>-onderzoek in de Europese Unie goedgekeurd voor de behandeling van hartfalen. Deze indicatie betreft het gebruik bij chronisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse II tot IV met systolische dysfunctie, bij patiënten in sinusritme met een hartfrequentie van  $\geq 75$  spm, in combinatie met standaardtherapie, inclusief bètablokkertherapie of wanneer bètablokkertherapie gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen.

Op 30 april 2014 ontving het EMA van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) een informatieve brief over de voorlopige resultaten van het SIGNIFY<sup>3</sup>-onderzoek. Dit onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, voorvalgestuurd parallelgroeponderzoek dat was opgezet om de hypothese te testen dat het verlagen van de hartfrequentie met ivabradine de frequentie van cardiovasculaire (CV) voorvallen bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte (CHZ) verlaagt. Bij dit onderzoek werden hogere doses ivabradine gebruikt dan de op dit moment in de productinformatie aanbevolen doses (startdosis in SIGNIFY: 7,5 mg tweemaal daags [5 mg tweemaal daags > 75 jaar], die konden worden verhoogd tot 10 mg tweemaal daags).

In de gehele populatie (n=19102) was ivabradine niet significant van invloed op het primaire samengestelde eindpunt (PSE) of de afzonderlijke componenten daarvan (CV overlijden en niet-fataal myocardinfarct). In de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met symptomatische angina pectoris (n=12049) werd echter een statistisch significante toename in PSE waargenomen (RR=1,18;

---

1 *Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction* (BEAUTIFUL; beoordeling van de morbiditeit en mortaliteit van de If-remmer ivabradine bij patiënten met coronaire hartziekte en linksventriculaire dysfunctie).

2 *Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial* (SHIFT; onderzoek naar de behandeling van systolisch hartfalen met de If-remmer ivabradine).

3 *Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease* (SIGNIFY; onderzoek ter beoordeling van het nut van de If-remmer ivabradine voor de morbiditeit en mortaliteit van patiënten met coronaire hartziekte).

95% BI [1,03-1,35]). Hoewel geen statistische significantie werd bereikt, werden vergelijkbare trends waargenomen voor de afzonderlijke componenten CV overlijden en niet-fataal myocardinfarct (MI). Deze bevindingen lijken tegenstrijdig met bevindingen uit eerdere onderzoeken naar ivabradine bij patiënten met CHZ.

Aangezien de subgroep van patiënten met symptomatische angina pectoris mogelijk overeenkomt met de populatie van patiënten voor wie een van de therapeutische indicaties voor ivabradine op dit moment is goedgekeurd, werd door de Europese Commissie op 8 mei 2014 een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang gezet en verzocht het Europees Geneesmiddelenbureau om de bovengenoemde zorgpunten en de invloed daarvan op de baten/risicoverhouding van de centraal toegelaten geneesmiddelen Procoralan en Corlentor te beoordelen. De Europese Commissie verzocht het Europees Geneesmiddelenbureau om een advies uit te brengen over de vraag of de handelsvergunning van deze geneesmiddelen zou moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

### **Wetenschappelijke discussie**

De resultaten van het SIGNIFY-onderzoek werden gepubliceerd<sup>4</sup> terwijl onderhavige beoordeling bezig was en worden hieronder besproken.

Er was geen significant verschil in de incidentie van het primaire eindpunt tussen de ivabradinegroep en de placebogroep (respectievelijk 6,8% en 6,4%; RR=1,08, 95% BI [0,96 -1,20]; p=0,2). Er waren ook geen significante verschillen tussen de twee groepen in de incidentie van de componenten van het primaire samengestelde eindpunt (overlijden door CV en niet-fataal MI). Er werden ook geen significante verschillen waargenomen in de secundaire eindpunten.

Er werden verscheidene vooraf gespecificeerde subgroepanalyses uitgevoerd en de enige significante interactie die werd vastgesteld was in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt bij de patiënten met angina pectoris Canadian Cardiovascular Society (CCS) klasse  $\geq$  II .

Het veiligheidsprofiel werd gedomineerd door bijwerkingen die al zijn beschreven voor het product, met name alle vormen van bradycardie (17,9% ivabradine vs 2,1% placebo) en fosfenen (5,3% ivabradine vs 0,5% placebo). Atriumfibrillatie (AF) kwam voor bij 5,3% van de patiënten die ivabradine kregen vs. 3,8% van de patiënten die placebo kregen.

Voor ivabradine, een specifiek hartfrequentieverlagend middel, is symptomatische verbetering van symptomen van angina pectoris aangetoond bij patiënten met stabiele CHZ. Bij een groot onderzoek bij patiënten met CHZ en linkerventrikeldisfunctie (BEAUTIFUL-onderzoek) kon geen voordeel voor wat betreft cardiovasculaire uitkomst worden vastgesteld. Het SIGNIFY-onderzoek bij patiënten met CHZ zonder klinisch hartfalen waarbij doses hoger dan op dit moment goedgekeurd werden gebruikt, liet ook geen voordeel zien voor wat betreft CV uitkomst, maar toonde een klein significant verhoogd risico op CV uitkomst aan voor patiënten met symptomatische angina pectoris bij een vooraf gespecificeerde analyse. Aangezien het absolute risico op 69 voorvallen is gebaseerd, zijn de mogelijkheden voor verdere analyse om de bijdragende risicofactoren vast te stellen beperkt.

Hoewel hierdoor de bevindingen niet volledig kunnen worden verklaard, lijkt een bijdragende factor aan het verhoogde risico op cardiovasculaire voorvallen te bestaan uit de bij het SIGNIFY-onderzoek gebruikte hoge startdosis en de maximale dosis, die de op dit moment goedgekeurde maximale dosis overschrijdt. Bij patiënten die in het SIGNIFY-onderzoek werden getitreerd tot de maximale dosis van 10 mg b.i.d. (hoger dan de op dit moment goedgekeurde 7,5 mg b.i.d.) kwamen de meeste eindpunten voor bij behandeling met de hoogste dosis. Op basis van een tijdmodevaluatie leken patiënten die aan de dosis van 10 mg werden blootgesteld een verhoogd risico te hebben op een

---

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

cardiovasculair eindpunt in vergelijking met patiënten die niet aan de dosis van 10 mg waren blootgesteld. Daarnaast zou de hogere dosis van 10 mg de hogere incidentie kunnen verklaren van bradycardie tijdens het SIGNIFY-onderzoek in vergelijking met andere grotere onderzoeken met ivabradine, BEAUTIFUL en SHIFT. In vergelijking met patiënten die niet aan 10 mg waren blootgesteld, vertoonden patiënten die aan een dosis van 10 mg waren blootgesteld een hoger risico op bradycardie ( $E=2,54$  [1,54-4,82]). Deze waarneming werd ondersteund door gegevens van twee kleine parallelle onderzoeken waarbij ook de dosis van 10 mg werd gebruikt. Dit benadrukt de noodzaak om de op dit moment goedgekeurde dosering in acht te nemen.

Hoewel een baseline-hartfrequentie van  $\geq 70$  spm bij het SIGNIFY-onderzoek een inclusiecriteria was, wijzen gegevens van het BEAUTIFUL-onderzoek op een significante p-waarde m.b.t. interactie voor het primaire samengestelde eindpunt wanneer patiënten worden verdeeld rond de afkapwaarde van 70 spm, hoewel alleen een significant gunstig effect werd waargenomen voor het MI-eindpunt in de subgroep met een hartfrequentie van  $\geq 70$ . Het toepassen van een dergelijke afkappunt op basis van gegevens uit het BEAUTIFUL-onderzoek is een redelijke maatregel om patiënten uit te sluiten die waarschijnlijk een hoger risico lopen.

Van gelijktijdig gebruik van diltiazem/verapamil (middelen die ook een bijkomende hartfrequentieverlagend effect hebben) en sterke CYP3A4-remmers is ook gebleken dat het de incidentie van bradycardievoorvallen en het risico op MI verhoogt. Gelijktijdige behandeling wordt op dit moment niet aangeraden, maar dit dient te worden aangescherpt tot een contra-indicatie om het risico op klinisch relevante interacties tot een minimum te beperken.

De verhoogde incidentie van bradycardie in relatie tot het toegenomen waargenomen cardiovasculaire risico tijdens behandeling met de hogere aanvangsdosis en maximale dosis (zoals in het SIGNIFY-onderzoek), of gelijktijdig gebruikte diltiazem/verapamil of sterke CYP3A4-remmers, wijst erop dat de hartfrequentie niet in hoge mate moet worden verlaagd. Dit wordt verder ondersteund door sommige gegevens die erop wijzen dat een hartfrequentie van  $<50$  spm gepaard gaat met een trend naar een hoger cardiovasculair risico. Daarom is het gerechtvaardigd om ivabradine stop te zetten of naar beneden te titreren als de hartfrequentie tot onder 50 spm daalt. Uit voorzorg mag optitratie alleen plaatsvinden als de aanvangsdosis goed wordt verdragen en de hartfrequentie in rust boven 60 spm blijft.

Andere factoren konden niet direct in verband worden gebracht met een hoger cardiovasculair risico.

De frequentie van atriumfibrillatie (AF) was hoger dan op dit moment wordt beschreven in de productinformatie. AF hield echter geen verband met het hogere uitkomst risico aangezien het percentage patiënten met AF in relatie tot het percentage patiënten met een later eindpunt vergelijkbaar was tussen met ivabradine en met placebo behandelde patiënten. Desondanks moet de controle van informatie m.b.t. patiënten op AF worden versterkt.

Bij een ander klinisch onderzoek, waarbij de invloed van grapefruitsap op de farmacokinetiek van ivabradine werd beoordeeld, werd bij een inname van 600 ml toegediend als drie keer 200 ml per dag gedurende 3 dagen een matig interactieniveau waargenomen met een 2,3-voudige toename in blootstelling aan ivabradine. Omdat het belangrijk is er zeker van te zijn dat patiënten niet aan een hogere dan aanbevolen dosis ivabradine worden blootgesteld, dient de op dit moment bestaande waarschuwing over gelijktijdige inname van grapefruitsap te worden aangescherpt om mogelijke farmacokinetische interactie te vermijden.

Het gunstige effect van symptomatische verbetering van angina pectoris wordt klinisch relevant geacht. De resultaten van SIGNIFY onderstrepen echter de noodzaak om in de productinformatie expliciet aan te geven dat gebruik van ivabradine bij patiënten met CHZ geen gunstige effecten heeft op CV uitkomsten en dat dit alleen een effect zal hebben op symptomen van angina pectoris.

Naast voor CHZ is ivabradine op dit moment ook geïndiceerd voor de behandeling van chronisch hartfalen op basis van resultaten van het eerdere SHIFT-onderzoek. De mogelijke invloed van de SIGNIFY-resultaten bij de indicatie hartfalen werd overwogen, maar de twee populaties zijn wezenlijk verschillend voor wat betreft onderliggende hartfunctie en de aanwezigheid of afwezigheid van klinisch hartfalen. Ook werd in vergelijking met het SIGNIFY-onderzoek een lagere dosis en andere titratiemethode gebruikt in het SHIFT-onderzoek. Geen van de bij het SIGNIFY-onderzoek vastgestelde factoren was van invloed op het gunstige effect van ivabradine dat bij het SHIFT-onderzoek werd waargenomen. Daarom wordt geoordeeld dat de resultaten van het SIGNIFY-onderzoek over het geheel genomen geen invloed hebben op de indicatie hartfalen.

De MAH zal een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing uitvoeren om de kenmerken van gebruikers van ivabradine te beschrijven, en zal eveneens de gebruikspatronen van ivabradine en de naleving van de risicobeperkende maatregelen beschrijven. Dit zal een multinationalaal retrospectief cohortonderzoek zijn waarbij aan medische dossiers onttrokken gegevens worden verzameld (dossieronderzoek) voor patiënten met chronische stabiele angina pectoris die in de gewone klinische praktijk in selecteerde Europese landen een behandeling met ivabradine starten. De MAH wordt verzocht om binnen de overeengekomen tijdslijnen het definitieve onderzoeksprotocol van het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing te overleggen. Vanwege het feit dat de bij het SIGNIFY-onderzoek gebruikte hogere dan goedgekeurde dosis de bevindingen van het onderzoek niet volledig verklaarde, werd het essentieel voor de baten/risicoverhouding geacht om de doeltreffendheid van de nieuwe risicobeperkende maatregelen te beoordelen en daarom is dit onderzoek naar geneesmiddeltoepassing als voorwaarde verbonden aan de handelsvergunning.

## **Risicobeperkende maatregelen**

De productinformatie voor Corlentor en Procoralan werd herzien met opname van het volgende:

- Bij symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris mag de behandeling alleen worden gestart bij patiënten met HF  $\geq$  70 spm. De behandeling dient te worden stopgezet als de symptomen van angina pectoris niet binnen 3 maanden verbeteren.
- Aanscherping van de aanbeveling om de goedgekeurde dosering niet te overschrijden.
- Gelijktijdige behandeling met matige CYP3A4-remmers met hartfrequentieverlagende eigenschappen zoals diltiazem of verapamil is nu gecontra-indiceerd.
- Waarschuwingen toegevoegd over meting van hartfrequentie, gebrek aan voordeel m.b.t. klinische uitkomsten, en atriumfibrillatie.
- Gelijktijdig gebruik van grapefruitsap wordt nu niet aanbevolen wegens de mogelijkheid van farmacokinetische interactie resulterend in verhoogde blootstelling aan ivabradine.

Er werd een aanvullende risicobeperkende maatregel door het PRAC verlangd. De MAH moet een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) verspreiden om voorschrijvers te informeren over de wijzingen in de productinformatie.

Verder moet een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing worden uitgevoerd om de kenmerken van gebruikers van ivabradine en om gebruikspatronen te beschrijven, en om de naleving van risicobeperkende maatregelen te beoordelen.

## **Algehele conclusie**

Op basis van het geheel aan tijdens de procedure beoordeelde gegevens en van het advies van de wetenschappelijke adviesgroep concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding van Procoralan/Corlentor nog steeds gunstig is, mits de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd en op voorwaarde dat de overeengekomen risicobeperkende maatregelen en aanvullende maatregel in het kader van geneesmiddelbewaking worden toegepast.

## Redenen voor de aanbeveling

Overwegende dat

- het PRAC de door de Europese Commissie krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang gezette procedure voor Procoralan en Corlentor (ivabradine) heeft beoordeeld;
- het PRAC alle door de MAH over de veiligheid en werkzaamheid van ivabradine overgelegde gegevens heeft beoordeeld, inclusief de resultaten van het SIGNIFY-onderzoek, alsmede de door de cardiovasculaire wetenschappelijke adviesgroep geuite standpunten;
- het PRAC opmerkte dat uit de gegevens van het SIGNIFY-onderzoek bleek dat ivabradine geen gunstig effect heeft op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met coronaire hartziekte zonder klinisch hartfalen, en dat het gebruik hiervan daarom alleen gunstig is voor symptomatische behandeling;
- het PRAC ook een kleine maar significante toename opmerkte van het gecombineerde risico op cardiovasculair overlijden en niet-fataal myocardinfarct in een subgroep van patiënten met symptomatische angina pectoris in het SIGNIFY-onderzoek; de afzonderlijke componenten van het eindpunt niet significant verhoogd waren; ivabradine ook geassocieerd werd met een significant hoger risico op bradycardie; het PRAC van mening is dat de bij het SIGNIFY-onderzoek gebruikte hogere dan goedgekeurde dosis deze bevindingen niet volledig verklaart;
- het PRAC van mening was dat de waargenomen verhoogde risico's tot een minimum kunnen worden beperkt door de aanbeveling om de goedgekeurde dosering niet te overschrijden aan te scherpen, en patiënten met een hartfrequentie in rust van < 70 spm uit te sluiten, omdat zij waarschijnlijk een groter risico lopen; door stopzetting van behandeling aan te bevelen bij afwezigheid van verbetering in symptomen van angina pectoris binnen 3 maanden en door gelijktijdig gebruik van verapamil en diltiazem te contra-indiceren;
- het PRAC verder gegevens bestudeerde over de incidentie van atriumfibrillatie, die hoger is dan eerder erkend, en concludeerde dat met ivabradine behandelde patiënten dienen te worden gecontroleerd op het optreden van atriumfibrillatie om het risico op atriumfibrillatie tot een minimum te beperken; de voordelen en risico's van voortgezette behandeling met ivabradine zorgvuldig dienen te worden afgewogen als tijdens behandeling atriumfibrillatie ontstaat;
- het PRAC concludeerde dat er klinisch relevante voordelen zijn verbonden aan de symptomatische behandeling van angina pectoris met ivabradine,

is het PRAC daarom van mening dat de baten/risicoverhouding van ivabradine nog steeds gunstig is mits de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd en op voorwaarde dat de overeengekomen risicobeperkende maatregelen en aanvullende maatregelen in het kader van geneesmiddelbewaking worden toegepast.

Het PRAC heeft daarom geadviseerd de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen van Corlentor en Procoralan te wijzigen.

## ***2. - Gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC***

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CHMP ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling.

Het CHMP achtte het nodig om in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken een verklaring op te nemen over de incidentie van atriumfibrillatie bij het SIGNIFY-onderzoek. Er werden ook aanvullende verduidelijkingen opgenomen in de DHPC.

### **Advies van het CHMP**

Na bestudering van aanbevelingen van het PRAC is het CHMP het eens met diens algemene wetenschappelijke conclusies en is het van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van Corlentor and Procoralan dienen te worden gewijzigd.