

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

### 1. - Zalecenie PRAC

#### Informacje podstawowe

Iwabradyna to związek zmniejszający częstość uderzeń serca, działający wyłącznie na węzeł zatokowo-przedsionkowy, bez wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory.

Produkty Procoralan i Corlantor zawierające iwabradynę zostały dopuszczone do obrotu w październiku 2005 r. we wskazaniu „leczenie objawowe przewlekłej stabilnej duszniczy bolesnej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym, u których występuje przeciwwskazanie do stosowania beta-blokerów lub ich nietolerancja”.

Na podstawie danych z badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, które stały się dostępne po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie obrotu, w tym z badania BEAUTIFUL<sup>1</sup>, w październiku 2009 r. rozszerzono zakres stosowania o kombinację z beta-blokerami u pacjentów, u których dusznica jest niedostatecznie kontrolowana za pomocą optymalnej dawki beta-blokerów i u których częstość uderzeń serca wynosi >60 ud./min. W przypadku duszniczy zalecana zwykle dawka początkowa iwabradyny to 5 mg dwa razy na dobę. Po upływie od trzech do czterech tygodni leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę w zależności od odpowiedzi na leczenie.

W lutym 2012 r. iwabradyna została zatwierdzona do stosowania w leczeniu niewydolności serca w Unii Europejskiej w oparciu o wyniki badania SHIFT<sup>2</sup>. Wskazanie to dotyczy stosowania w przewlekłej niewydolności serca klasy II–IV wg klasyfikacji Nowojorskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. New York Heart Association, NYHA) z zaburzeniami czynności skurczowej u pacjentów, których rytm zatokowy serca wynosi  $\geq 75$  ud./min, w skojarzeniu ze standardową terapią, w tym z zastosowaniem beta-blokerów, lub gdy terapia z zastosowaniem beta-blokerów jest przeciwwskazana bądź nietolerowana.

W dniu 30 kwietnia 2014 r. EMA otrzymała od podmiotu odpowiedzialnego komunikat dotyczący wstępnych wyników badania SIGNIFY<sup>3</sup>. SIGNIFY to wieloośrodkowe, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, obejmujące grupy równoległe, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzone metodą zdarzeniową i zaplanowane w celu sprawdzenia hipotezy, według której częstość uderzeń serca zmniejszona dzięki zastosowaniu iwabradyny zmniejsza częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. W badaniu zastosowano dawki iwabradyny wyższe niż obecnie zalecane w informacji o produkcie (dawka początkowa w badaniu SIGNIFY: 7,5 mg dwa razy na dobę [5 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku >75 lat], która może zostać zwiększona do 10 mg dwa razy na dobę).

W całej populacji (n = 19 102) iwabradyna nie miała znaczącego wpływu na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (ang. primary composite endpoint, PCE) lub jego poszczególne elementy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezakończony śmiercią zawał mięśnia sercowego). Jednak we wstępnie określonej podgrupie pacjentów z dusznicą objawową (n = 12 049) zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie wskaźnika PCE (HR = 1,18; 95%CI [1,03–1,35]). Podobne trendy, choć nie osiągające istotności statystycznej, zaobserwowano w poszczególnych

---

1 MorBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction. (Ocena zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności lewej komory leczonych z zastosowaniem iwabradyny, inhibitora kanałów f).

2 Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial. (Leczenie niewydolności funkcji skurczowej serca z zastosowaniem iwabradyny, inhibitora kanałów f — badanie kliniczne).

3 Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease. (Badanie oceniające zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności pacjentów z chorobą wieńcową przyjmujących iwabradynę, inhibitor kanałów f).

elementach zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niezakończonego śmiercią zawału mięśnia sercowego. Wyniki te wydają się sprzeczne z wynikami z poprzednich badań, w których oceniano działanie iwabradyny u pacjentów z chorobą wieńcową.

Ponieważ podgrupa pacjentów z dusznicą objawową może odpowiadać populacji pacjentów, dla których jedno ze wskazań terapeutycznych do stosowania iwabradyny jest obecnie zatwierdzone, w dniu 8 maja 2014 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, zwracając się do Agencji z prośbą o ocenę wyżej wspomnianych obaw i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych Procoralan i Corlontor, dopuszczonych do obrotu w drodze procedury centralnej. Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o wyrażenie opinii, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów powinno być utrzymane, zmienione, zawieszono lub wycofane.

### **Dyskusja naukowa**

Wyniki badania SIGNIFY zostały opublikowane<sup>4</sup> w czasie trwania tego przeglądu i omówiono je poniżej.

Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy pacjentami przyjmującymi iwabradynę i pacjentami przyjmującymi placebo (odpowiednio 6,8% i 6,4%; HR = 1,08; 95% CI [0,96–1,20]; p = 0,2). Nie stwierdzono również istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami w częstości występowania poszczególnych elementów pierwszorzędowego punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niezakończonego śmiercią zawału mięśnia sercowego). Nie zaobserwowano istotnych różnic w żadnym z drugorzędowych punktów końcowych.

Przeprowadzono kilka analiz wstępnie ustalonych podgrup i jedyną zidentyfikowaną istotną interakcją była częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego u pacjentów z dusznicą klasy  $\geq$ II według klasyfikacji Kanadyjskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. Canadian Cardiovascular Society, CCS).

Profil bezpieczeństwa stosowania został zdominowany przez już opisane dla tego produktu działania niepożądane, w szczególności wszelkie postacie bradykardii (odpowiednio 17,9% w grupie przyjmującej iwabradynę i 2,1% w grupie przyjmującej placebo) oraz fosfeny (odpowiednio 5,3% w grupie przyjmującej iwabradynę i 0,5% w grupie przyjmującej placebo). Migotanie przedsionków wystąpiło u 5,3% pacjentów przyjmujących iwabradynę i u 3,8% pacjentów przyjmujących placebo.

Iwabradyna, lek swoiście zmniejszający częstość uderzeń serca, złagodziła objawy dusznicy u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. W dużym badaniu z udziałem pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności lewej komory (badaniu BEAUTIFUL) nie wykazano korzyści ze stosowania leku w odniesieniu do wyników sercowo-naczyniowych. W badaniu SIGNIFY z udziałem pacjentów z chorobą wieńcową bez klinicznej niewydolności serca, którym podawano dawki wyższe niż obecnie zatwierdzone, także nie wykazano korzyści w odniesieniu do wyników sercowo-naczyniowych, ale wykazano niewielkie zwiększenie ryzyka pogorszenia wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów dusznicą objawową we wstępnie określonej analizie. Ponieważ bezwzględny poziom ryzyka jest oparty 69 zdarzeniach, możliwości dalszej analizy w celu określenia istotnych czynników ryzyka są ograniczone.

Istotnym czynnikiem zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wydaje się wysoka dawka początkowa i dawka maksymalna zastosowana w badaniu SIGNIFY, która przekracza zatwierdzoną obecnie dawkę maksymalną, choć nie wyjaśnia wyników w sposób całkowity. U pacjentów, którym w badaniu SIGNIFY zwiększano dawkę do maksymalnej, czyli 10 mg dwa razy na dobę (większej niż zatwierdzona obecnie dawka 7,5 mg dwa razy na dobę),

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

większość punktów końcowych wystąpiła w trakcie przyjmowania najwyższej dawki. U pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg ryzyko wystąpienia punktu końcowego związanego z układem sercowo-naczyniowym wydawało się zwiększone w porównaniu z pacjentami, którym takiej dawki nie podawano, bazując na ocenie modelu czasowego. Ponadto większa dawka wynosząca 10 mg mogłaby wyjaśnić wzrost częstości występowania bradykardii podczas badania SIGNIFY w porównaniu z innymi dużymi badaniami z zastosowaniem iwabradyny, czyli BEAUTIFUL i SHIFT. U pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg, w przeciwieństwie do pacjentów, którym takiej dawki nie podawano, wykazano większe ryzyko wystąpienia bradykardii ( $E = 2,54 [1,54-4,82]$ ). Obserwacja ta opiera się na danych z dwóch równolegle prowadzonych małych badań, w których także stosowano dawkę 10 mg. Podkreśla to potrzebę przestrzegania obecnie dozwolonego dawkowania.

Choć wyjściowa częstość uderzeń serca wynosząca  $\geq 70$  ud./min stanowiła kryterium włączenia do badania SIGNIFY, dane z badania BEAUTIFUL wskazują istotną p-wartość dla interakcji w pierwszorzędownym złożonym punkcie końcowym, gdy pacjentów podzielono według wartości granicznej częstości uderzeń serca wynoszącej 70 ud./min, choć istotne korzystne działanie zaobserwowano wyłącznie w punkcie końcowym zawału mięśnia sercowego w podgrupie o częstości uderzeń serca wynoszącej  $\geq 70$ . Zastosowanie takiego odcięcia na podstawie danych z badania BEAUTIFUL to rozsądny sposób na wykluczenie pacjentów, u których ryzyko może być zwiększone.

Przy jednoczesnym stosowaniu diltiazemu/werapamilu (które również dodatkowo zmniejszają częstość uderzeń serca) i silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 również wykazano zwiększoną częstość występowania zdarzeń związanych z bradykardią oraz zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Leczenie z jednoczesnym stosowaniem tych leków nie jest obecnie zalecane, ale powinno być podniesione do rangi przeciwwskazania, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych interakcji.

Zwiększona częstość występowania bradykardii w stosunku do zwiększonego zaobserwowanego ryzyka sercowo-naczyniowego podczas leczenia z zastosowaniem większej dawki początkowej i dawki maksymalnej (jak w badaniu SIGNIFY) lub jednoczesne stosowanie diltiazemu/werapamilu bądź silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, wskazuje, że częstość uderzeń serca nie powinna być znacznie zmniejszona. Jest to dodatkowo poparte przez niektóre dane wskazujące, że częstość uderzeń serca wynosząca  $< 50$  ud./min jest powiązana z tendencją do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. W związku z tym uzasadnione jest przerwanie stosowania iwabradyny lub zmniejszenie dawki, jeżeli częstość uderzeń serca spada poniżej 50 ud./min. W ramach środków ostrożności zwiększenie dawki powinno nastąpić tylko w przypadku, gdy dawka początkowa jest dobrze tolerowana, a spoczynkowa częstość uderzeń serca wynosi więcej niż 60 ud./min.

Inne czynniki nie mogą być bezpośrednio związane z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Częstotliwość migotania przedsionków była większa niż opisana w obecnej informacji o produkcie. Migotanie przedsionków nie było jednak związane z ryzykiem zwiększonej częstotliwości, ponieważ u pacjentów z migotaniem przedsionków w odniesieniu do odsetka pacjentów z kolejnym punktem końcowym było ono podobne jak u pacjentów przyjmujących placebo. Należy jednak nasilić kontrolę migotania przedsionków u pacjentów.

W innym badaniu klinicznym, w którym oceniano wpływ soku grejpfrutowego na farmakokinetykę iwabradyny, zaobserwowano umiarkowany poziom interakcji po spożyciu 600 ml soku w objętościach po 200 ml trzy razy na dobę przez 3 dni, po którym narażenie na działanie iwabradyny było 2,3 raza większe. Ze względu na znaczenie, jakie ma ochrona pacjenta przed narażeniem na większą niż zalecana dawkę iwabradyny, dotychczasowe ostrzeżenie dotyczące jednoczesnego spożycia soku grejpfrutowego powinno zostać podkreślone, aby zapobiec ewentualnej interakcji farmakokinetycznej.

Uznano, że korzystne działanie w postaci łagodzenia objawów duszniczy ma znaczenie kliniczne. Jednak wyniki badania SIGNIFY pokazują, jak potrzebne jest podkreślenie w informacji o

produkcje, że stosowanie iwabradyny u pacjentów z chorobą wieńcową nie wpływa korzystnie na wyniki sercowo-naczyniowe i wykazuje skuteczność wyłącznie w przypadku objawów duszniczej bolesnej.

Oprócz choroby wieńcowej stosowanie iwabradyny jest obecnie wskazane także w leczeniu przewlekłej niewydolności serca na podstawie wyników z poprzedniego badania SHIFT. Wzięto pod uwagę potencjalny wpływ wyników z badania SIGNIFY we wskazaniu dotyczącym niewydolności serca, ale obie populacje zasadniczo różnią się pod względem podstawowej czynności serca oraz występowania lub braku objawów klinicznych niewydolności serca. W badaniu SHIFT zastosowano także mniejszą dawkę i inną metodę dostosowania dawki w porównaniu z badaniem SIGNIFY. Żaden z czynników określonych w badaniu SIGNIFY nie miał wpływu na korzystne działanie iwabradyny zaobserwowane w badaniu SHIFT. W związku z tym ogólnie uznano, że wyniki badania SIGNIFY nie miały wpływu na niewydolność serca jako wskazanie do stosowania.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie nad stosowaniem leku w celu scharakteryzowania grupy pacjentów przyjmujących iwabradynę, wzorców stosowania iwabradyny oraz przestrzegania działań służących zminimalizowaniu ryzyka. Będzie to międzynarodowe retrospektywne badanie kohortowe, w którym zostaną zebrane dane z dokumentacji medycznej (przebieg kart pacjentów) pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną rozpoczynających leczenie z użyciem iwabradyny w ramach rutynowej praktyki klinicznej w wybranych krajach europejskich. Podmiot odpowiedzialny ma dostarczyć w ustalonym terminie ostateczny protokół badania nad stosowaniem leku. Z uwagi na fakt, że zastosowanie w badaniu SIGNIFY dawki większej niż zatwierdzona nie tłumaczy w pełni wyników tego badania, uznano je za bardzo ważne dla określenia stosunku korzyści do ryzyka w celu oceny skuteczności nowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka i w związku z tym to badanie nad stosowaniem zostało narzucone jako warunek dopuszczenia do obrotu.

## **Środki służące zminimalizowaniu ryzyka**

Informacja o produkcie dotycząca produktów Corlentor i Procoralan została zaktualizowana następująco:

- leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dusznicy bolesnej powinno zostać rozpoczęte tylko u pacjentów, u których częstość uderzeń serca wynosi  $\geq 70$  ud./min; leczenie należy przerwać, jeśli objawy dusznicy nie zostaną złagodzone w ciągu 3 miesięcy;
- wzmocnienie zalecenia dotyczącego nieprzekraczania dozwolonego dawkowania;
- jednoczesne leczenie z zastosowaniem umiarkowanych inhibitorów cytochromu CYP3A4 ze zdolnością zmniejszania częstości uderzeń serca, takich jak diltiazem lub werapamil, jest teraz przeciwwskazane;
- dodano ostrzeżenia dotyczące pomiaru częstości uderzeń serca, braku korzyści w odniesieniu do wyników klinicznych oraz migotania przedsionków;
- jednoczesne spożycie soku grejpfrutowego jest teraz niewskazane ze względu na możliwość wystąpienia interakcji farmakokinetycznych, co powoduje zwiększenie narażenia na iwabradynę.

PRAC wprowadził wymóg podjęcia dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. Podmiot odpowiedzialny dostarczy pismo do personelu medycznego, informujące lekarzy przepisujących lek o zmianach w informacji o produkcie.

Ponadto zostanie przeprowadzone badanie nad stosowaniem leku w celu scharakteryzowania grupy pacjentów przyjmujących iwabradynę, wzorców stosowania iwabradyny oraz przestrzegania działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

## **Wniosek ogólny**

W oparciu o wszystkie obecnie dostępne dane przeanalizowane w trakcie procedury oraz o opinię naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG) PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Procoralan/Corlentor pozostaje korzystny, biorąc pod uwagę zmiany w informacji o produkcie i pod warunkiem wprowadzenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka oraz uzgodnionych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

## Podstawy do zalecenia

Zważywszy, że

- PRAC rozpatrzył produkty Procoralan i Corlantor na podstawie procedury zgodnej z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wszczętej przez Komisję Europejską;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności iwabradyny, w tym danych z badania SIGNIFY, a także opinii wyrażonej przez naukową grupę doradcą ds. układu krążenia;
- PRAC zauważył, że dane z badania SIGNIFY nie wykazały korzystnego wpływu iwabradyny na funkcjonowanie układu krążenia u pacjentów z chorobą wieńcową bez klinicznej niewydolności serca i w związku z tym jej stosowanie jest korzystne wyłącznie w leczeniu objawowym;
- PRAC zwrócił również uwagę na małe, ale istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niezakończonych śmiertelnych zawałów mięśnia sercowego w podgrupie pacjentów z dusznicą objawową w badaniu SIGNIFY. Poszczególne elementy punktu końcowego nie zwiększyły się w sposób istotny. Działanie iwabradyny powiązано również ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia bradykardii. PRAC przyjął stanowisko, że zastosowanie w badaniu SIGNIFY dawki większej niż zatwierdzona nie tłumaczy w pełni wyników tego badania;
- PRAC uznał, że zaobserwowane zwiększone ryzyko można zminimalizować poprzez podkreślenie zalecenia, aby nie przekraczać zatwierdzonego dawkowania, wyłączając pacjentów ze spoczynkową częstością uderzeń serca wynoszącą <70 ud./min, którzy mogą być bardziej narażeni, zalecenie przerwania leczenia w przypadku, gdy objawy dusznicy nie zostaną złagodzone w ciągu 3 miesięcy, a także przeciwwskazanie jednoczesnego stosowania werapamilu i diltiazemu;
- ponadto PRAC wziął pod uwagę dane dotyczące częstości występowania migotania przedsionków, która jest większa niż wcześniej sądzono, i stwierdził, że należy kontrolować pacjentów, którym podaje się iwabradynę, pod kątem występowania migotania przedsionków w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tej nieprawidłowości. W przypadku, gdy migotanie przedsionków rozwinie się podczas leczenia, powinno się starannie ponownie rozważyć korzyści i ryzyko związane z dalszym leczeniem z zastosowaniem iwabradyny;
- PRAC stwierdził, że istnieją klinicznie istotne korzyści z leczenia objawowego dusznicy bolesnej z zastosowaniem iwabradyny,

w związku z tym PRAC jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania iwabradyny pozostaje korzystny, biorąc pod uwagę zmiany w informacji o produkcie i pod warunkiem wprowadzenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka oraz uzgodnionych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Corlantor i Procoralan.

## **2. - Szczegółowe wyjaśnienie różnic naukowych w stosunku do zalecenia PRAC**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

CHMP uznaje za konieczne wprowadzenie w punkcie 4.8 charakterystyki produktu leczniczego stwierdzenia dotyczącego częstości występowania migotania przedsionków w badaniu SIGNIFY. Dodatkowe wyjaśnienia zostały również zawarte w piśmie do personelu medycznego.

### **Opinia CHMP**

Po rozważeniu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych PRAC i uznał, że treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów Corlantor i Procoralan powinna zostać zmieniona.