

Príloha IV

Vedecké závery

Vedecké závery

1. - Odporúčanie výboru PRAC

Základné informácie

Ivabradín je liek na zníženie srdcovej frekvencie so špecifickým účinkom na sínusový uzol bez účinku na intraatriálny, atrioventrikulárny alebo intraventrikulárny kondukčný čas, kontraktilitu myokardu alebo ventrikulárnu repolarizáciu.

V októbri 2005 bolo pre lieky Procoralan a Corlentor (obidva lieky obsahujú ivabradín) vydané povolenie na uvedenie na trh pre indikáciu „symptomatická liečba chronickej stabilnej angíny pectoris u pacientov s normálnym sínusovým rytmom, u ktorých sú beta-blokátory kontraindikované alebo ktorí beta-blokátory neznášajú“.

Na základe údajov o účinnosti a bezpečnosti zo štúdií, ktoré boli sprístupnené po vydaní prvého povolenia na uvedenie na trh vrátane štúdie BEAUTIFUL¹ bola indikácia v októbri 2009 rozšírená tak, aby zahŕňala kombináciu s beta-blokátormi u pacientov, ktorých angína nie je primerane kontrolovaná optimálnou dávkou beta-blokátora a ktorých srdcová frekvencia je >60 úderov za minútu. Zvyčajná odporúčaná úvodná dávka ivabradínu pri angíne je 5 mg dvakrát denne (b.i.d.). Po troch až štyroch týždňoch liečby sa dávka môže zvýšiť na 7,5 mg dvakrát denne, v závislosti od terapeutickú odpovede.

Vo februári 2012 bol ivabradín v Európskej únii schválený na liečbu zlyhávania srdca na základe výsledkov štúdie SHIFT². Táto indikácia sa týka použitia pri chronickom zlyhávaní srdca triedy II až IV podľa Newyorskej srdcovej spoločnosti (NYHA) so systolickou dysfunkciou u pacientov so sínusovým rytmom so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu, v kombinácii so štandardnou liečbou vrátane liečby beta-blokátorom, alebo keď je liečba beta-blokátorom kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná.

Dňa 30. apríla 2014 agentúra EMA dostala od držiteľa povolenia na uvedenie na trh oznámenie o predbežných výsledkoch štúdie SIGNIFY³. Štúdia SIGNIFY je multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami vyvolaná udalosťami, ktorá bola navrhnutá na overenie hypotézy, že zníženie srdcovej frekvencie ivabradínom znižuje mieru kardiovaskulárnych udalostí u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca (ICHS). V tejto štúdii boli použité vyššie dávky ivabradínu, ako sa v súčasnosti odporúča v informáciách o výrobku (úvodná dávka v štúdii SIGNIFY: 7,5 mg dvakrát denne [5 mg dvakrát denne, ak je vek >75 rokov], ktorá sa mohla zvýšiť až na 10 mg dvakrát denne).

V celej populácii (n=19102) ivabradín významne neovplyvnil primárny zložený parameter (PCE) alebo jeho zložky (úmrtie v dôsledku kardiovaskulárnej udalosti a infarkt myokardu bez následnej smrti). Vo vopred špecifikovanej podskupine pacientov so symptomatickou angínou (n=12049) sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie PCE (HR=1,18; 95 % IS [1,03-1,35]). Aj keď sa nedosiahla štatistická významnosť, podobné trendy sa pozorovali v prípade jednotlivých zložiek, úmrtia v dôsledku kardiovaskulárnej udalosti a infarktu myokardu bez následnej smrti. Zdá sa, že

-
- 1 Vyhodnotenie morbidít a mortality pri použití inhibítora ivabradínu u pacientov s koronárnym ochorením a dysfunkciou ľavej srdcovej komory (MorBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction).
 - 2 Liečba systolického zlyhávania srdca v rámci skúšania s inhibítorom ivabradínom (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial).
 - 3 Štúdia posudzujúca prínosy pre morbiditu a mortalitu pri použití inhibítora ivabradínu u pacientov s ischemickou chorobou srdca (Study assessInG the morbi-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary arterY disease).

tieto zistenia sú v rozpore so zisteniami z predchádzajúcich štúdií skúmajúcich ivabradín u pacientov s ICHS.

Vzhľadom na to, že podskupina pacientov so symptomatickou angínou môže zodpovedať populácii pacientov, pre ktorých je v súčasnosti schválená jedna z terapeutických indikácií ivabradínu, 8. mája 2014 Európska komisia iniciovala konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala agentúru, aby posúdila uvedené výhrady a ich vplyv na pomer prínosu a rizika pre centrálne schválené lieky Procoralan a Corlentor. Európska komisia požiadala agentúru, aby vydala stanovisko k tomu, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre tieto lieky zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Vedecká diskusia

Výsledky štúdie SIGNIFY boli publikované⁴ počas tohto preskúmania a diskutuje sa o nich ďalej.

Pokiaľ ide o výskyt primárneho parametra, nezistil sa významný rozdiel medzi skupinou užívajúcou ivabradín a skupinou užívajúcou placebo (6,8 %, respektíve 6,4 %; HR=1,08, 95 % IS [0,96 – 1,20]; p=0,2). Významné rozdiely medzi týmito dvomi skupinami sa nepozorovali ani pokiaľ ide o výskyt zložiek primárneho zloženého parametra (úmrtie v dôsledku kardiovaskulárnych príčin a infarkt myokardu bez následnej smrti). Významné rozdiely sa nepozorovali ani v žiadnom sekundárnom parametri.

Uskutočnilo sa niekoľko vopred špecifikovaných analýz podskupín a jediná významná interakcia sa zistila vo výskyte primárneho zloženého parametra u pacientov s angínou triedy \geq II podľa Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti (CCS).

Bezpečnostnému profilu dominovali nežiaduce reakcie, ktoré už boli v prípade lieku opísané, najmä všetky formy bradykardie (17,9 % ivabradín vs. 2,1 % placebo) a fosfény (5,3 % ivabradín vs. 0,5 % placebo). Fibrilácia predsiení sa vyskytla u 5,3 % pacientov užívajúcich ivabradín v porovnaní s 3,8 % pacientov užívajúcich placebo.

Preukázalo sa, že ivabradín, špecifický liek na zníženie srdcovej frekvencie, spôsobuje symptomatické zlepšenie príznakov angíny u pacientov so stabilnou ICHS. Rozsiahla štúdia zahŕňajúca pacientov s ICHS a dysfunkciou ľavej srdcovej komory (štúdia BEAUTIFUL) nemohla preukázať prínos, pokiaľ ide o kardiovaskulárny výsledok. Štúdia SIGNIFY zahŕňajúca pacientov s ICHS bez klinického zlyhávania srdca, v ktorej sa používali vyššie dávky ako je v súčasnosti schválené, tiež nepreukázala žiadny prínos, pokiaľ ide o kardiovaskulárny výsledok, ale vopred špecifikovaná analýza preukázala malé, významne zvýšené riziko pre kardiovaskulárny výsledok u pacientov so symptomatickou angínou. Keďže absolútne riziko je založené na 69 udalostiach, možnosti ďalšej analýzy na identifikovanie faktorov prispievajúcich k riziku sú obmedzené.

Aj keď to úplne nevysvetľuje tieto zistenia, zdá sa, že k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych udalostí prispieva vysoká úvodná dávka a maximálna dávka použitá v štúdiu SIGNIFY, ktorá prekračuje maximálnu dávku, ktorá je v súčasnosti schválená. U pacientov titrovaných na maximálnu dávku 10 mg b.i.d. v štúdiu SIGNIFY (vyššia dávka ako je v súčasnosti schválená dávka 7,5 mg b.i.d.) sa väčšina parametrov vyskytovala pri použití najvyššej dávky. Zdá sa, že pacienti vystavení dávke 10 mg majú zvýšené riziko kardiovaskulárneho parametra v porovnaní s pacientmi, ktorí nie sú vystavení dávke 10 mg na základe vyhodnotenia časového modelu. Okrem toho, vyššia dávka 10 mg by mohla vysvetliť vyšší výskyt bradykardie počas štúdie SIGNIFY v porovnaní s inými rozsiahlymi štúdiami skúmajúcimi ivabradín, štúdiami BEAUTIFUL a SHIFT. U pacientov vystavených dávke 10 mg v porovnaní s pacientmi, ktorí nie sú vystavení dávke 10 mg, sa preukázalo vyššie riziko bradykardie (E=2,54 [1,54 – 4,82]) a toto pozorovanie je podporené údajmi z dvoch malých paralelných štúdií, v ktorých bola tiež použitá dávka 10 mg. To zdôrazňuje potrebu dodržiavať dávkovanie, ktoré je v súčasnosti schválené.

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

Hoci kritériom na zaradenie do štúdie SIGNIFY bola srdcová frekvencia vo východiskovom bode ≥ 70 úderov za minútu, údaje zo štúdie BEAUTIFUL naznačujú významnú p-hodnotu pre interakciu v prípade primárneho zloženého parametra, keď sú pacienti rozdelení podľa hraničnej úrovne okolo 70 úderov za minútu, aj keď významný prínos sa pozoroval len v prípade parametra infarkt myokardu v podskupine so srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu. Použitie takejto hranice na základe údajov zo štúdie BEAUTIFUL je odôvodnené opatrenie na vylúčenie pacientov, u ktorých existuje pravdepodobne vyššie riziko výskytu.

Preukázalo sa tiež, že súbežné používanie diltiazemu/verapamilu (ktoré majú ďalší účinok na zníženie srdcovej frekvencie) a silných inhibítorov enzýmu CYP3A4 zvyšuje výskyt udalostí bradykardie a riziko infarktu myokardu. Súbežná liečba sa v súčasnosti neodporúča, ale aby sa minimalizovalo riziko klinicky významných interakcií, má sa to uviesť ako kontraindikácia.

Zvýšený výskyt bradykardie vo vzťahu k zvýšenému pozorovanému kardiovaskulárnemu riziku pri liečbe vyššou úvodnou dávkou a maximálnou dávkou (ako v štúdiu SIGNIFY), alebo pri súbežnom používaní diltiazemu/verapamilu alebo silných inhibítorov enzýmu CYP3A4 naznačuje, že srdcová frekvencia nemá byť veľmi znížená. Je to tiež podporené niektorými údajmi, z ktorých vyplýva, že srdcová frekvencia < 50 úderov za minútu súvisí s trendom k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku. Preto je odôvodnené, že ak srdcová frekvencia klesne pod 50 úderov za minútu, ivabradín sa prestane užívať alebo bude titrovaný smerom nadol. V rámci preventívneho opatrenia sa má vykonať titrácia smerom nahor len v prípade, že úvodná dávka je dobre znášaná a srdcová frekvencia v kľudovom stave ostáva vyššia ako 60 úderov za minútu.

Ďalšie faktory nemohli priamo súvisieť s vyšším kardiovaskulárnym rizikom.

Frekvencia fibrilácie predsiení bola vyššia, ako je v súčasnosti opísané v informáciách o výrobku. Fibrilácia predsiení však nesúvisela s vyšším výsledným rizikom, keďže pomer pacientov s fibriláciou predsiení a pacientov s následným parametrom bol u pacientov užívajúcich ivabradín podobný ako u pacientov užívajúcich placebo. Informácia o sledovaní pacientov z hľadiska fibrilácie predsiení však musí byť zdôraznená.

V ďalšej klinickej štúdiu hodnotiacej vplyv grapefruitového džúsu na farmakokinetiku ivabradínu sa zistilo, že príjem 600 ml podávaný ako 200 ml trikrát denne počas 3 dní viedol k interakcii strednej úrovne s 2,3-násobným zvýšením expozície ivabradínu. Vzhľadom na to, že je dôležité uistenie, že pacienti nie sú vystavení vyššej dávke ivabradínu ako je odporúčaná dávka, má byť zdôraznené existujúce upozornenie na súbežný príjem grapefruitového džúsu, aby sa predišlo možnej farmakokinetickej interakcii.

Prínos pre symptomatické zlepšenie angíny sa považuje za klinicky významný. Výsledky štúdie SIGNIFY však zdôrazňujú potrebu jasne uviesť v informáciách o výrobku, že použitie ivabradínu u pacientov s ICHS nie je prínosom pre kardiovaskulárne výsledky a bude mať účinok len na symptómy angíny pectoris.

Ivabradín je okrem ICHS v súčasnosti indikovaný aj na liečbu chronického zlyhávania srdca na základe výsledkov predchádzajúcej štúdie SHIFT. Možný vplyv výsledkov štúdie SIGNIFY v indikácii zlyhávania srdca sa vzal na vedomie, ale tieto dve populácie sú podstatne odlišné, pokiaľ ide o základnú funkciu srdca a prítomnosť alebo neprítomnosť klinického zlyhávania srdca. Okrem toho, v štúdiu SHIFT sa v porovnaní so štúdiou SIGNIFY použila nižšia dávka a odlišná metóda titrácie. Žiadny z faktorov identifikovaných v štúdiu SIGNIFY nemal vplyv na prínos ivabradínu pozorovaný v štúdiu SHIFT. Preto sa usudzuje, že výsledky štúdie SIGNIFY celkovo neovplyvňujú indikáciu zlyhávania srdca.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutoční štúdiu o používaní lieku na opísanie charakteristiky používateľov ivabradínu a tiež na opísanie vzorcov používania ivabradínu a dodržiavania opatrení na minimalizáciu rizík. Bude to multinárodná retrospektívna kohortová štúdia, v ktorej sa budú

zhromažďovať údaje z abstraktov lekárskych záznamov (prehľad záznamov) od pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris, ktorí začali liečbu ivabradínom v rámci bežnej klinickej praxe vo vybraných európskych krajinách. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadany, aby v schválenom termíne predložil konečný protokol štúdie o používaní lieku. Keďže skutočnosť, že v štúdiu SIGNIFY bola použitá vyššia dávka, ako je schválená dávka, úplne nevysvetľuje zistenia štúdie, na stanovenie pomeru prínosu a rizika sa považovalo za kľúčové posúdiť účinnosť nových opatrení na minimalizáciu rizík, a preto bola táto štúdia o používaní lieku stanovená za podmienku udelenia povolenia na uvedenie na trh.

Opatrenia na minimalizáciu rizík

Informácie o výrobku pre lieky Corlantor a Procoralan boli revidované tak, aby obsahovali nasledujúce informácie:

- Symptomatická liečba chronickej stabilnej angíny pectoris sa má začať len u pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu. Ak sa symptómy angíny nezlepšia do 3 mesiacov, liečba sa má ukončiť.
- Zdôraznenie odporúčania, že schválené dávkovanie sa nemá prekračovať.
- Súbežná liečba stredne silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, napríklad diltiazemom alebo verapamilom, je teraz kontraindikovaná.
- Upozornenia pridané v časti o meraní srdcovej frekvencie, nedostatočnom prínose pre klinické výsledky a fibrilácii predsiení.
- Súbežné používanie grapefruitového džúsu sa teraz neodporúča vzhľadom na možnú farmakokinetickú interakciu vedúcu k zvýšenej expozícii ivabradínu.

Výbor PRAC požadoval ďalšie činnosti na minimalizáciu rizík. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh rozošle priame oznámenie pre zdravotníckych pracovníkov (DHPC), ktorým bude informovať predpisujúcich lekárov o zmenách v informáciách o výrobku.

Okrem toho sa uskutoční štúdia o používaní lieku na opísanie charakteristiky používateľov ivabradínu, vzorcov používania a posúdenia dodržiavania opatrení na minimalizáciu rizík.

Celkový záver

Na základe všetkých údajov, ktoré boli posúdené počas konania a na základe odporúčania vedeckej poradnej skupiny výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky Procoralan/Corlantor ostáva priaznivý, pričom je potrebné vziať do úvahy zmeny v informáciách o výrobku, s podmienkou prijatia opatrení na minimalizáciu rizík a ďalších schválených činností v rámci dohľadu nad liekmi.

Odôvodnenie odporúčania

Keďže

- výbor PRAC zvážil konanie pre lieky Procoralan a Corlenter (ivabradín) podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004, ktorý iniciovala Európska komisia,
- výbor PRAC preskúmal všetky údaje o bezpečnosti a účinnosti ivabradínu, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh vrátane výsledkov štúdie SIGNIFY, ako aj názory vedeckej poradnej skupiny pre kardiológiu,
- výbor PRAC poznamenal, že údaje zo štúdie SIGNIFY preukazujú, že ivabradín nie je prínosom pre kardiovaskulárne výsledky u pacientov s ischemickou chorobou srdca bez klinického zlyhávania srdca a jeho použitie je preto prínosom len pre symptomatickú liečbu,
- výbor PRAC vzal tiež na vedomie malé, ale významné zvýšenie kombinovaného rizika úmrtia v dôsledku kardiovaskulárnej udalosti a infarktu myokardu bez následnej smrti v podskupine pacientov so symptomatickou angínou v štúdiu SIGNIFY. Jednotlivé zložky parametra neboli významne zvýšené. Ivabradín bol spojený s významne vyšším rizikom bradykardie. Výbor PRAC dospel k názoru, že vyššia dávka ako je schválená dávka, použitá v štúdiu SIGNIFY, úplne nevysvetľuje tieto zistenia,
- výbor PRAC usúdil, že zvýšené pozorované riziká sa môžu minimalizovať zdôraznením odporúčania, aby sa neprekračovalo schválené dávkovanie, vylúčením pacientov so srdcovou frekvenciou v kľudovom stave < 70 úderov za minútu, ktorí pravdepodobne budú mať vyššie riziko, odporučením ukončiť liečbu, ak sa do 3 mesiacov nezlepšia príznaky angíny a kontraindikáciou súbežného používania verapamilu a diltiazemu,
- výbor PRAC vzal tiež na vedomie údaje o výskyte fibrilácie predsiení, ktorý je vyšší ako sa predtým uznávalo, a dospel k záveru, že pacienti liečení ivabradínom majú byť sledovaní z hľadiska výskytu fibrilácie predsiení, aby sa minimalizovalo riziko fibrilácie predsiení. Ak sa fibrilácia predsiení vyvinie počas liečby, je potrebné dôkladne zvážiť prínosy a riziká pokračovania liečby ivabradínom,
- výbor PRAC dospel k záveru, že prínosy symptomatickej liečby angíny pectoris ivabradínom sú klinicky významné.

Výbor PRAC preto zastáva názor, že pomer prínosu a rizika pre ivabradín ostáva priaznivý, pričom je potrebné vziať na vedomie zmeny v informáciách o výrobku s podmienkou prijatia opatrení na minimalizáciu rizík a ďalších schválených činností v rámci dohľadu nad liekmi.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu v povolení na uvedenie liekov Corlenter a Procoralan na trh.

2. - Podrobné vysvetlenie vedeckých rozdielov oproti odporúčaniu výboru PRAC

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasil s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP považoval za potrebné uviesť v súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.8, výrok, ktorý odzrkadľuje výskyt fibrilácie predsiení v štúdiu SIGNIFY. Ďalšie vysvetlenie bolo uvedené tiež v liste s DHPC.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP vzal na vedomie odporúčanie výboru PRAC, súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a dospel k názoru, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky Corlentor a Procoralan sa majú zmeniť.