

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

1. - Препоръка на PRAC

Основна информация

Ивабрадин е средство за понижаване на сърдечната честота със специфично действие върху синусовия възел и липса на ефект върху времето на интра-атриална, атриовентрикуларна или интравентрикуларна проводимост, съкратителната способност на миокарда или камерната реполяризация.

На Procortalan и Corlentor (и двете съдържащи ивабрадин) е издадено разрешение за употреба през октомври 2005 г. за показанието „симптоматично лечение на хронична стабилна ангина пекторис при пациенти с нормален синусов ритъм, които имат противопоказание или непоносимост към бета-блокери“.

Въз основа на данните за ефикасността и безопасността от проучвания, станали налични след първоначалното разрешаване за употреба, включително проучването BEAUTIFUL¹, показанието е разширено през октомври 2009 г., за да включи комбинация с бета-блокери при пациенти с ангина, която не се контролира в достатъчна степен с оптимална доза бета-блокери, и които имат сърдечна честота >60 bpm. При ангина обичайната препоръчителна начална доза ивабрадин е 5 mg два пъти дневно (b.i.d.). След три до четири седмици лечение дозата може да се увеличи до 7,5 mg два пъти дневно в зависимост от отговора към терапията.

През февруари 2012 г. ивабрадин е разрешен за употреба в Европейския съюз за лечение на сърдечна недостатъчност, въз основа на резултатите от проучване SHIFT². Това показание касае приложение при хронична сърдечна недостатъчност от клас II до клас IV на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA), придружена от систолична дисфункция, при пациенти в синусов ритъм със сърдечна честота ≥ 75 bpm в комбинация със стандартна терапия, включваща бета-блокери, или когато терапията с бета-блокери е противопоказана или към нея няма поносимост.

На 30 април 2014 г. ЕМА получава от ПРУ съобщение относно предварителните резултати от проучване SIGNIFY³. SIGNIFY е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано, базиращо се на събитията проучване, което е разработено да изследва хипотезата, че понижаването на сърдечната честота с ивабрадин намалява процентите на сърдечносъдови (СС) събития при пациенти със стабилно коронарно-артериално заболяване (КАЗ). Това проучване използва дози ивабрадин по-високи от понастоящем препоръчаните в продуктовата информация (начална доза в SIGNIFY: 7,5 mg два пъти дневно [5 mg два пъти дневно при възраст >75 години], която може да се увеличи до 10 mg два пъти дневно).

При цялата популация (n=19 102) ивабрадин не повлиява значително основната комбинирана крайна точка (PCE) или нейните отделни компоненти (СС смърт и нефатален миокарден инфаркт). При предварително определена подгрупа пациенти със симптоматична ангина (n=12 049) обаче е наблюдавано статистически значимо повишение на PCE (HR=1,18; 95%CI [1,03-1,35]). Въпреки че не достигат статистическо значение, са наблюдавани сходни тенденции за отделните компоненти СС смърт и нефатален миокарден инфаркт (МИ). Тези резултати изглежда противоречат на резултатите от предишни проучвания на ивабрадин при пациенти с КАЗ.

1 Оценка на данните за смъртността и заболяемостта, дължащи се на If инхибитора ивабрадин, при пациенти с коронарно заболяване и левокамерна дисфункция.
2 Изпитване на If инхибитора ивабрадин при лечение на систолична сърдечна недостатъчност.
3 Проучване за оценка на свързаните със заболяемостта и смъртността ползи от If инхибитора ивабрадин при пациенти с коронарно-артериално заболяване.

Като се има предвид, че подгрупата пациенти със симптоматична ангина може да съответства на популацията пациенти, за които понастоящем е одобрено едно от терапевтичните показания за ивабрадин, на 8 май 2014 г. Европейската комисия започва процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от Агенцията да направи оценка на гореизложените съображения и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на разрешените на централно ниво лекарствени продукти Procortalan и Corlontor. Европейската комисия поиска от Агенцията да даде своето становище дали разрешението за употреба за тези продукти трябва да бъде запазено, изменено, временно спряно или оттеглено.

Научно обсъждане

Резултатите от проучване SIGNIFY са публикувани⁴ по време на извършване на прегледа и са обсъдени по-долу.

Няма значима разлика в честотата на възникване на основната крайна точка между групата с ивабрадин и групата с плацебо (съответно 6,8% и 6,4%; HR=1,08, 95% CI [0,96 -1,20]; p=0,2). Също така няма статистически значими разлики между двете групи в честотите на възникване на компонентите на основната комбинирана крайна точка (смърт по СС причини и нефатален МИ). Не са наблюдавани значими разлики и при допълнителните крайни точки.

Извършени са няколко предварително определени анализи на подгрупите и единственото определено статистически значимо взаимодействие е в честотата на възникване основната комбинирана крайна точка при пациенти с ангина от клас \geq II съгласно Канадското сърдечносъдово дружество (CCS).

Профилът на безопасност се доминира от нежеланите реакции, които вече са описани за продукта, по-конкретно всички форми на брадикардия (17,9% при ивабрадин в сравнение с 2,1% при плацебо) и фосфени (5,3% при ивабрадин в сравнение с 0,5% с плацебо). Предсърдно мъждене (ПМ) възниква при 5,3% от приемащите ивабрадин пациенти в сравнение с 3,8% от приемащите плацебо пациенти.

Ивабрадин, специфично средство за понижаване на сърдечната честота, демонстрира подобрене на симптомите на ангина при пациенти със стабилно КАЗ. Голямо проучване при пациенти с КАЗ и левокамерна дисфункция (проучване BEAUTIFUL) не успява да демонстрира полза по отношение на СС резултат. Проучване SIGNIFY при пациенти с КАЗ без клинична сърдечна недостатъчност, което използва дози по-високи от понастоящем одобрените, също не показва полза по отношение на СС резултат, но предварително определения анализ демонстрира малко значимо повишение на риска от СС резултат за пациенти със симптоматична ангина. Тъй като абсолютният риск се базира на 69 събития, възможностите за допълнителен анализ, който да определи допринасящите рискови фактори, са ограничени.

Въпреки че това не обяснява напълно резултатите, допринасящ фактор за повишения риск от СС събития изглежда е високата начална доза и максималната доза, използвана в проучване SIGNIFY, която надвишава понастоящем одобрената максимална доза. При пациенти, на които е назначена максималната доза 10 mg b.i.d. два пъти дневно в проучване SIGNIFY (по-висока от понастоящем одобрената доза от 7,5 mg b.i.d. два пъти дневно), повечето крайни точки възникват при прием на най-високата доза. Пациентите, изложени на дозата 10 mg, изглежда са в по-висок риск от СС крайна точка в сравнение с пациентите, които не са изложени на дозата 10 mg, въз основа на оценка на времевия модел. В допълнение по-високата доза 10 mg може да обясни по-високата честота на брадикардия по време на проучване SIGNIFY в сравнение с други големи проучвания с ивабрадин, BEAUTIFUL и SHIFT. Пациентите, изложени на дозата 10 mg, в сравнение с пациентите, които не са изложени на дозата 10 mg, са в по-висок риск за брадикардия (E=2,54 [1,54-4,82]), наблюдение, подкрепено от данните от две

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

малки паралелни проучвания, които също използват дозата 10 mg. Това подчертава необходимостта да се спазва понастоящем разрешената дозировка.

Въпреки че сърдечна честота ≥ 70 bpm при изходно ниво е критерий за включване в проучване SIGNIFY, данните от проучване BEAUTIFUL указват значима p-стойност на взаимодействие за основната комбинирана крайна точка, когато пациентите бъдат групирани въз основа на граничното ниво от около 70 bpm, въпреки че значим ползотворен ефект е наблюдаван само за крайната точка МИ в подгрупата със сърдечна честота ≥ 70 . Прилагането на такава граница, основана на данните от проучване BEAUTIFUL, е разумна мярка за изключване на пациенти, които е по-вероятно да са в по-висок риск.

Съпровождащото приложение на дилтиазем/верапамил (което също оказва допълнителен ефект за понижаване на сърдечната честота) и силни СYP3A4 инхибитори също повишава честотата на събития на брадикардия и риска от МИ. Съпровождащото лечение понастоящем не се препоръчва, но това трябва да се подсили до противопоказание, за да се минимализира рискът от клинично значими взаимодействия.

Повишената честота на брадикардия във връзка с повишения наблюдаван СС риск при прием на лечение с по-висока начална доза и максимална доза (както в проучването SIGNIFY) или при съпровождащ прием на дилтиазем/верапамил или силни СYP3A4 инхибитори указва, че сърдечната честота не трябва силно да се намалява. Това е допълнително подкрепено от някои данни, указващи, че сърдечната честота < 50 bpm се свързва с тенденция за по-висок СС риск. Ето защо е оправдано приемът на ивабрадин да спре или дозата да се намали, ако сърдечната честота падне под 50 bpm. Като предпазна мярка увеличаването на дозата трябва да се извършва само ако към началната доза има добра поносимост и сърдечната честота в състояние на покой остава над 60 bpm.

Други фактори не могат да бъдат директно свързани с по-висок СС риск.

Честотата на предсърдно мъждене (ПМ) е по-висока от понастоящем описаната в продуктовата информация. ПМ обаче не се свързва с по-висок риск за крайния резултат, тъй като броят на пациентите с ПМ във връзка с дела на пациентите, при които възниква последваща крайна точка, е сходен за ивабрадин и приемащите плацебо пациенти. Въпреки това информацията относно наблюдението на пациенти за ПМ трябва да се подсили.

В друго клинично проучване, което оценява въздействието на сок от грейпфрут върху фармакокинетиката на ивабрадин, при прием на 600 ml, приложени като 200 ml три пъти дневно в продължение 3 дни, е наблюдавано умерено ниво на взаимодействие с 2,3-кратно увеличение на експозицията на ивабрадин. Предвид значението на това да се гарантира, че пациентът не е изложен на по-висока от препоръчителната доза ивабрадин, понастоящем съществуващото предупреждение относно съпровождащия прием на сок от грейпфрут трябва да се подсили, за да се избегне потенциално фармакокинетично взаимодействие.

Ползотворният ефект, изразяващ се в подобрене на симптомите на ангина, се счита за клинично значим. Въпреки това резултатите от SIGNIFY подчертават необходимостта в продуктовата информация изрично да се посочи, че приложението на ивабрадин при КАЗ не води до ползи за СС резултати и има ефект само върху симптомите на ангина пекторис.

В допълнение към КАЗ ивабрадин понастоящем е показан и за лечение на хронична сърдечна недостатъчност, въз основа на резултатите от по-ранното проучване SHIFT. Обмислено е потенциалното въздействие на резултатите от SIGNIFY при показанието сърдечна недостатъчност, но двете популации се различават съществено по отношение на подлежащата сърдечна функция и наличието или липсата на клинична сърдечна недостатъчност. Също така в проучване SHIFT е използвана по-ниска доза и различен метод за определяне на дозата в сравнение с прочуване SIGNIFY. Нито един от факторите, установени в проучване SIGNIFY, не оказва въздействие върху ползотворния ефект от ивабрадин, наблюдаван в проучване SHIFT.

Поради това се счита, че като цяло резултатите от проучване SIGNIFY не оказват въздействие върху показанието сърдечна недостатъчност.

ПРУ ще проведе проучване на употребата на лекарството, за да опише характеристиките на потребителите на ивабрадин, както и да опише моделите на употреба на ивабрадин и спазването на мерките за минимизиране на риска. Това ще е многонационално, ретроспективно, кохортно проучване, което събира данни от извадки от медицинската документация (анализ на амбулаторни карти) за пациенти с хронична стабилна ангина пекторис, започващи лечение с ивабрадин, в рутинната клинична практика в определени европейски държави. ПРУ е помолен да представи в рамките на договорените графици крайния протокол от проучването на употребата на лекарството. Поради факта, че по-високата одобрена доза, използвана в проучване SIGNIFY, не обяснява напълно резултатите от проучването, за съотношението полза/риск се счита за ключово да се оцени ефективността на новите мерки за минимизиране на риска и ето защо това проучване на употребата на лекарството е включено като условие в разрешението за употреба.

Мерки за минимизиране на риска

Продуктовата информация за Corlentor и Procoralan е преразгледана, за да включва следното:

- При симптоматично лечение на хронична стабилна ангина пекторис лечението трябва да започва само при пациенти със сърдечна честота ≥ 70 bpm. Лечението трябва да бъде преустановено, ако симптомите на ангина не се подобрят в рамките на 3 месеца.
- Подсилване на препоръката да не се надвишава разрешената дозировка.
- Съпровождащото лечение с умерено силни инхибитори на CYP3A4 със свойства да понижават сърдечната честота, като дилпиазем или верапамил, сега е противопоказано.
- Включени са предупреждения относно измерването на сърдечната честота, липсата на полза за клиничните резултати и предсърдното мъждене.
- Съпровождащата употреба на сок от грейпфрут не се препоръчва поради потенциал за фармакокинетично взаимодействие, водещо до повишена експозиция към ивабрадин.

PRAC изисква допълнителна дейност за минимизиране на риска. ПРУ ще разпространи пряко съобщение за здравните специалисти (DHPC), за да уведоми предписващите лица относно измененията в продуктовата информация.

Освен това ще бъде извършено проучване на употребата на лекарството, за да се опишат характеристиките на потребителите на ивабрадин, моделите на употреба и да се оцени спазването на мерките за минимизиране на риска.

Общо заключение

Въз основа на съвкупността от данните, оценени по време на процедурата, и на препоръката от Научната консултативна група PRAC заключи, че съотношението полза/риск на Procoralan/Corlentor остава положително предвид измененията в информацията за продукта и в зависимост от договорените мерки за минимизиране на риска и допълнителната дейност, свързана с лекарствената безопасност.

Основания за препоръката

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа Procoralan и Corlentor (ивабрадин) в процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, инициирана от Европейската комисия.
- PRAC разгледа всички данни, представени от ППУ относно безопасността и ефикасността на ивабрадин, включително резултатите от проучване SIGNIFY, както и мненията, изразени от научната консултативна група по сърдечносъдовите въпроси.
- PRAC отбеляза, че данните от проучване SIGNIFY показват, че ивабрадин няма полезен ефект при пациенти с коронарно-артериално заболяване без клинична сърдечна недостатъчност и следователно неговата употреба е полезна само за симптоматично лечение.
- PRAC също така отбеляза малко, но значимо повишение на комбинирания риск от сърдечносъдова смърт и нефатален миокарден инфаркт в подгрупата пациенти със симптоматична ангина в проучване SIGNIFY. Отделните компоненти на крайната точка не се повишават значително. Ивабрадин също така се свързва със значително по-висок риск от брадикардия. Становището на PRAC е, че по-високата от разрешената доза, използвана в проучване SIGNIFY, не обяснява напълно тези резултати.
- PRAC счита, че наблюдаваните повишени рискове могат да бъдат минимализирани чрез подсилване на препоръката да не се надвишава разрешената дозировка, изключвайки пациенти със сърдечна честота в състояние на покой < 70 bpm, които е вероятно да са в по-висок риск, препоръчвайки преустановяване на лечението при липса на подобрение на симптомите на ангина в рамките на 3 месеца и въвеждайки противопоказание за съпровождащо приложение на верапамил и дилтиазем.
- PRAC допълнително обмисли данните относно честотата на предсърдно мъждене, които са по-високи от по-рано приетите, и заключи, че пациентите, лекувани с ивабрадин, трябва да бъдат наблюдавани за възникване на предсърдно мъждене, за да се минимализира рискът от предсърдно мъждене. Ако по време на лечение възникне предсърдно мъждене, ползите и рисковете от продължаване на лечението с ивабрадин трябва внимателно да бъдат обмислени.
- PRAC заключи, че има клинично значими ползи при симптоматично лечение на ангина пекторис с ивабрадин.

Поради това становището на PRAC е, че съотношението полза/риск на ивабрадин остава положително предвид измененията в информацията за продукта и в зависимост от договорените мерки за минимизиране на риска и допълнителната дейност, свързана с лекарствената безопасност.

Ето защо PRAC препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба за Corlentor и Procoralan.

2. - Подробно обяснение на научните разлики в препоръката на PRAC

След разглеждане на препоръката на PRAC CHMP прие общите научни заключения и основанията за препоръката.

CHMP счита за необходимо да включи текст в точка 4.8 от Кратката характеристика на продукта, който отразява честотата на предсърдно мъждене в проучването SIGNIFY. Допълнителни разяснения са включени и в DHPC.

Становище на CHMP

След обмисляне на препоръката на PRAC CHMP се съгласява с общите научни заключения на PRAC и излиза със становище, че разрешенията за употреба за Corlentor и Procortalan трябва да бъдат изменени.